

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 585.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,
95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Univer-
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER,
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth
(DE).

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a,
91052 Erlangen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US*): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

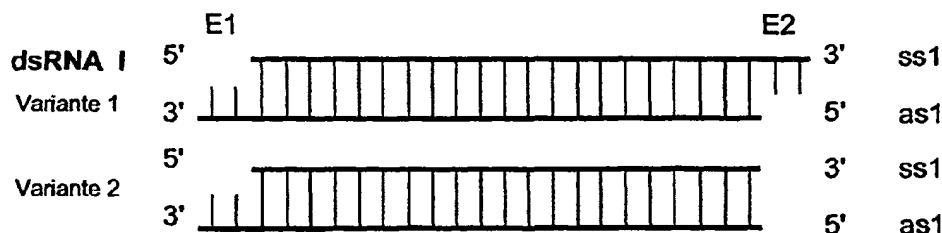
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): KREUTZER, Roland
[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.

WO 02/055693 A2



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matrize dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in
5 diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I
10 und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Über-
15 hänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen
20 Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
25 stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Se-
30 quenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird
35 die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

10

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

15

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

20

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

25

30

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

35

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur
5 komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II
10 wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

15 Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

20 Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),
25

Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),
30

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),
35

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- 5 Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 15 Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fig. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen,
- 25 Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- 35 Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

15

20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteins (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pCDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pCDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von 0,3 x 10⁵ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

35

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet:
gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde;
nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden er-
25 möglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte
- 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
- 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco`s modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham`s F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine PlusTM Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methylcarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methylcarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-

15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

25

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde *ex vivo* in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den An-
15 sätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti[®]-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

- schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei 12.000xg für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, 12.000xg, 4°C). Das luftgetrocknete
- 5 Pellet wurde in 30 μl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.
- 10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1,
- 15 Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500 μl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren
- 20 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt
- 25 und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 μl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all
- 30 Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 **Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 **Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum**

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

- Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.
- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'- GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3'- UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160 SQ161	(A) 5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3' (B) 3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	2-22-0
S7/S12	SQ150 SQ162	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-0
S7/S11	SQ150 SQ163	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-2
S13	SQ164 SQ165	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-2
S13/14	SQ164 SQ166	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-0
S4	SQ167 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-2
K1A/ K2B	SQ153 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-2
K1B/ K2A	SQ154 SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-0
S1B/ S4A	SQ149 SQ167	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-0

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös
10 in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

15

20

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

25

30

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
15 schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

5 Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)

10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

15 Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, 20 Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für 25 Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 30 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke
10 angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde
20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min
25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit
30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Pro-
tease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergier-
werkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis ab-
gekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt
und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert,
gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmlí (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml
1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest.,
250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreithol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 10 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde 15 der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein 20 Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran 25 nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San- 30

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo-
5 oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem
10 komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder auto-
15 krinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen
20 (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal
30 cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reini-
- 10 gung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen
- 25 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-
- 30 essetial Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsinisiert (10x Trypsin/EDTA,

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Hei-

5 dolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei

10 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeits-

15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-

25 dest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammonium-

30 persulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad)) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semi-dry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3'	2-19-2
	SQ169	(B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	
ES-8	SQ170	(A) 5'- AAGUUA AAAUCCCGUCGCUAU -3'	2⁵-19-2⁵
	SQ171	(B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	
ES2A/ ES5B	SQ172	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3'	0-22-2
	SQ173	(B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	
K2	SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-2
	SQ158	(B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA	-3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU	-5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw. ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1) :

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wiedergegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 10⁵ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermischt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'- $\alpha^{32}\text{P}$ -dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

- Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.
- Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.
- Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.
- Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.
- Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.
- Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Mamehama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

- has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.
- Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
5 152-156.
- Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.B.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.
- Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.
- 15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .
- 20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.
- Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-IIIa non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

- Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.
- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.
- Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.
- 10 Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.
- 15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.
- 20 Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.
- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.
- Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.
- 30 Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caeno-*
10 *rhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic
20 and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-
106.

25 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.
Annual review in Cell Biology 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thopmsen M & Poulsen HS
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-
als of Oncology* 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101, 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

25

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

30

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
15 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 men ist.
40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
30 reicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.
60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25
61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.
62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die
10 dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
25

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

20

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.
- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.
- 10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
- 15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.
- 20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.
- 25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.
- 30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle
20 ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-
nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionogen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird,
um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die
Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 5 141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusam-
menhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine
chemische Verknüpfung erhöht wird.
- 10 142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische
Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechsel-
wirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswech-
15 selwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
wird.
143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1,
20 E2) gebildet ist.
144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbin-
dungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vor-
25 zugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
Oligoethylenglycol-Ketten sind.
145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden be-
30 nutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.
146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30

153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 men ist.
160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
30 reicht wird.
161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstan-det sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.
180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25
181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.
182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbin-
10 dungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

20

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
- 5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die
10 dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
- 15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
25
196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
30
197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
- 5
199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
- 10
200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.
- 15
201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,
- 20
- wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,
- und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
- 25
- einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,
- und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.
- 30
202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1,
5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder
15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

20

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei
10 zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

- 15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

- 20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

- 25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei
30 die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle
20 ist.

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabrei-
25 chungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

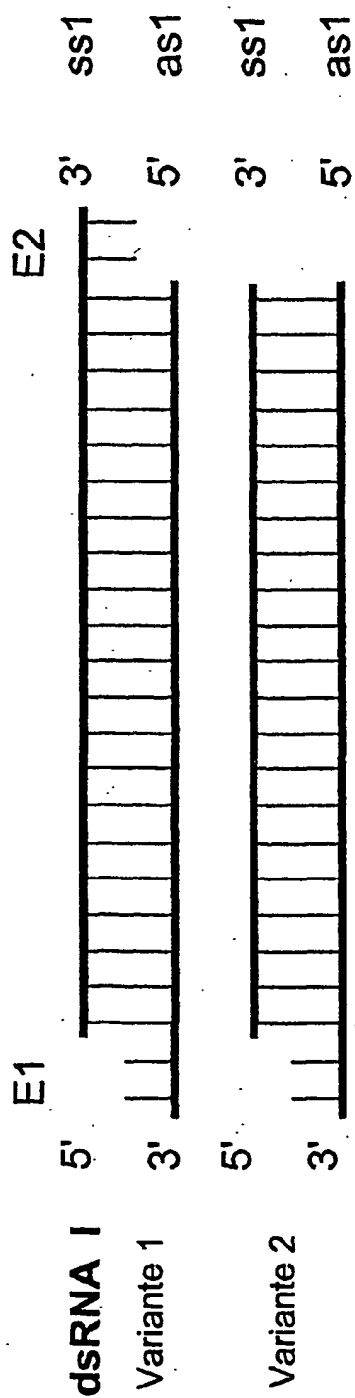


Fig. 1a

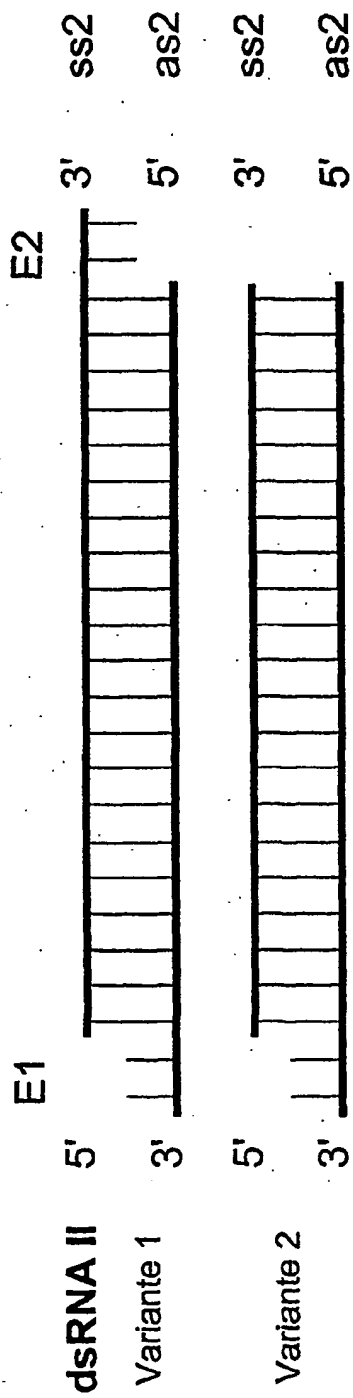


Fig. 1b

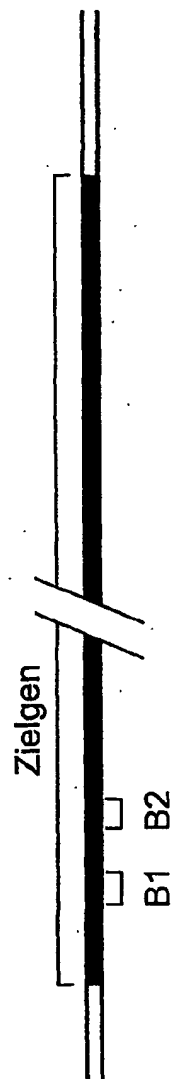


Fig. 2

2/20

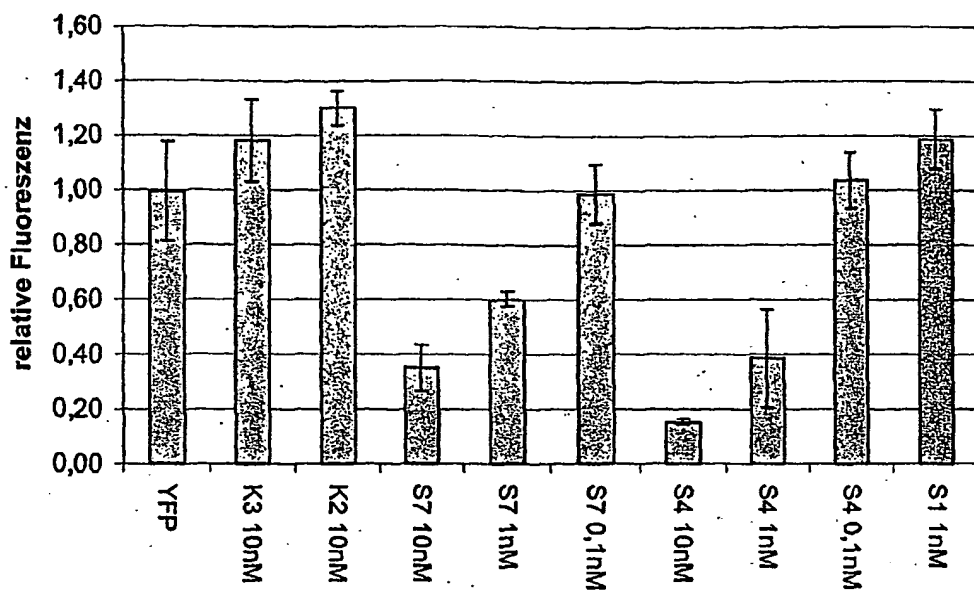


Fig. 3

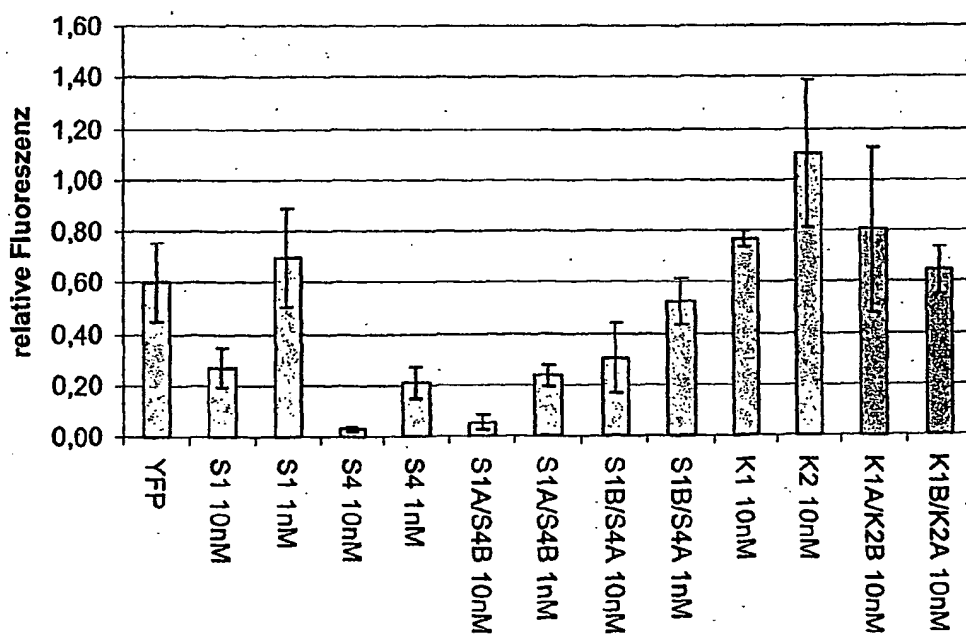


Fig. 4

3/20

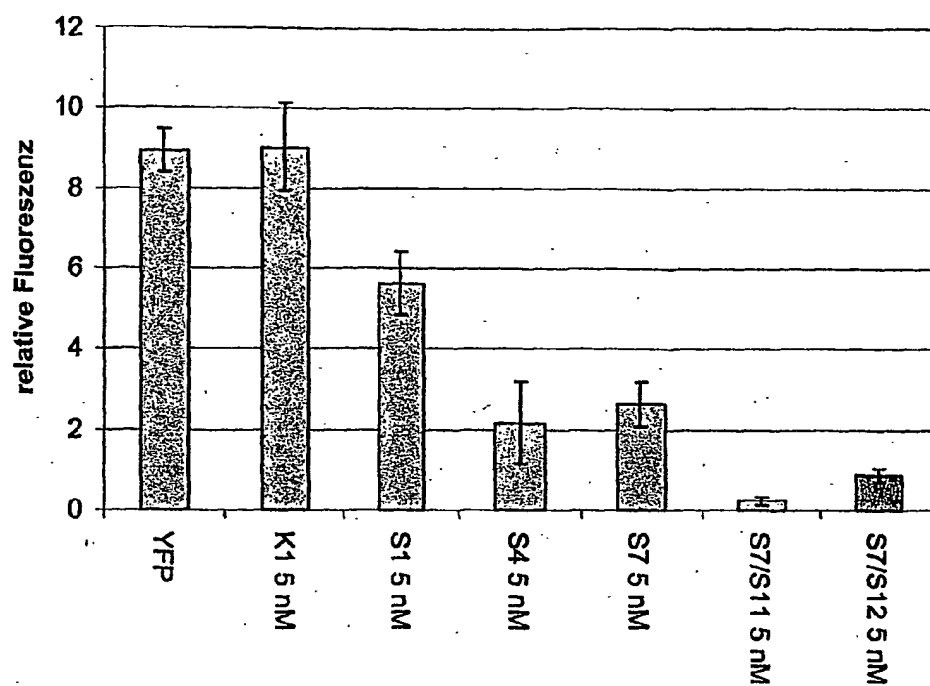


Fig. 5

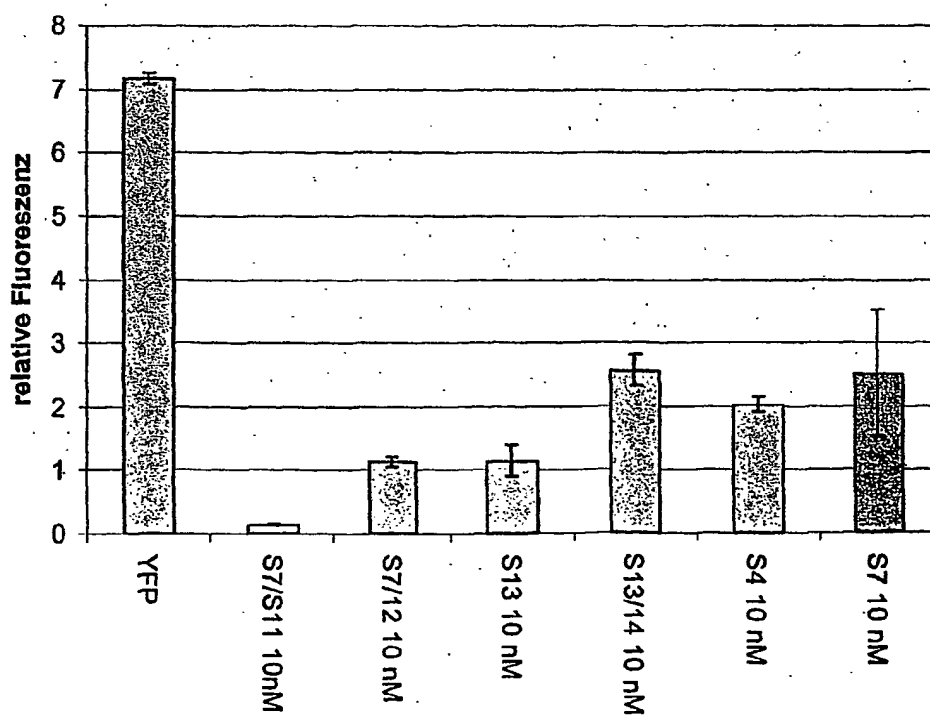


Fig. 6

4/20

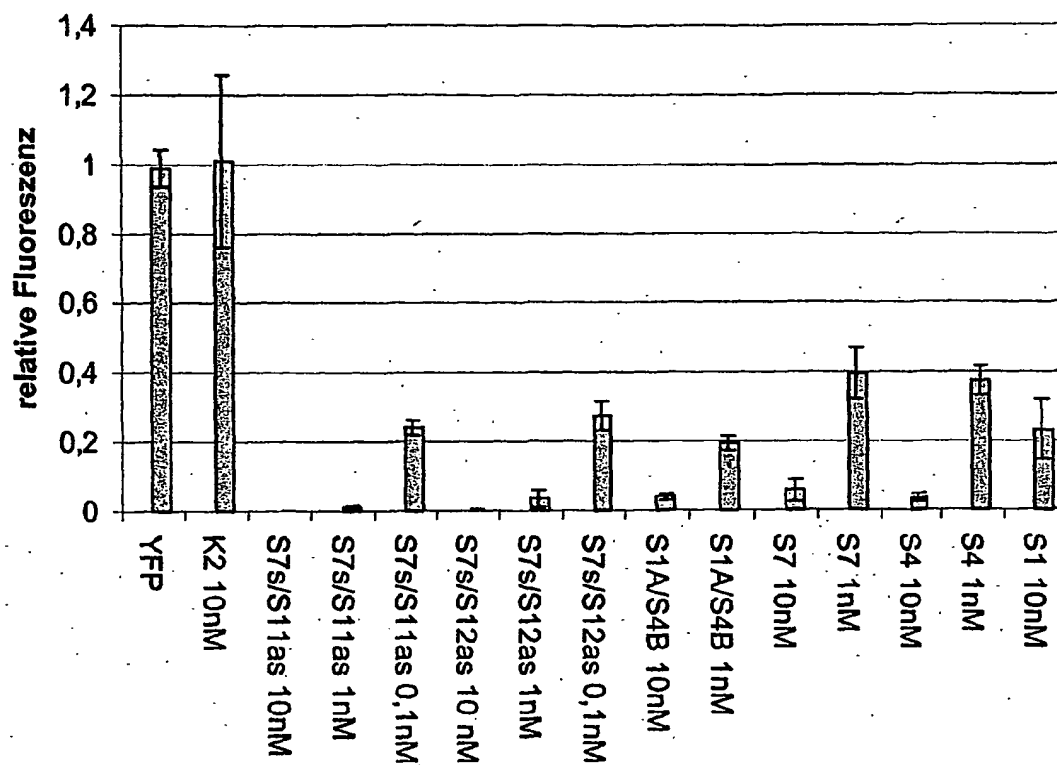


Fig. 7

5/20

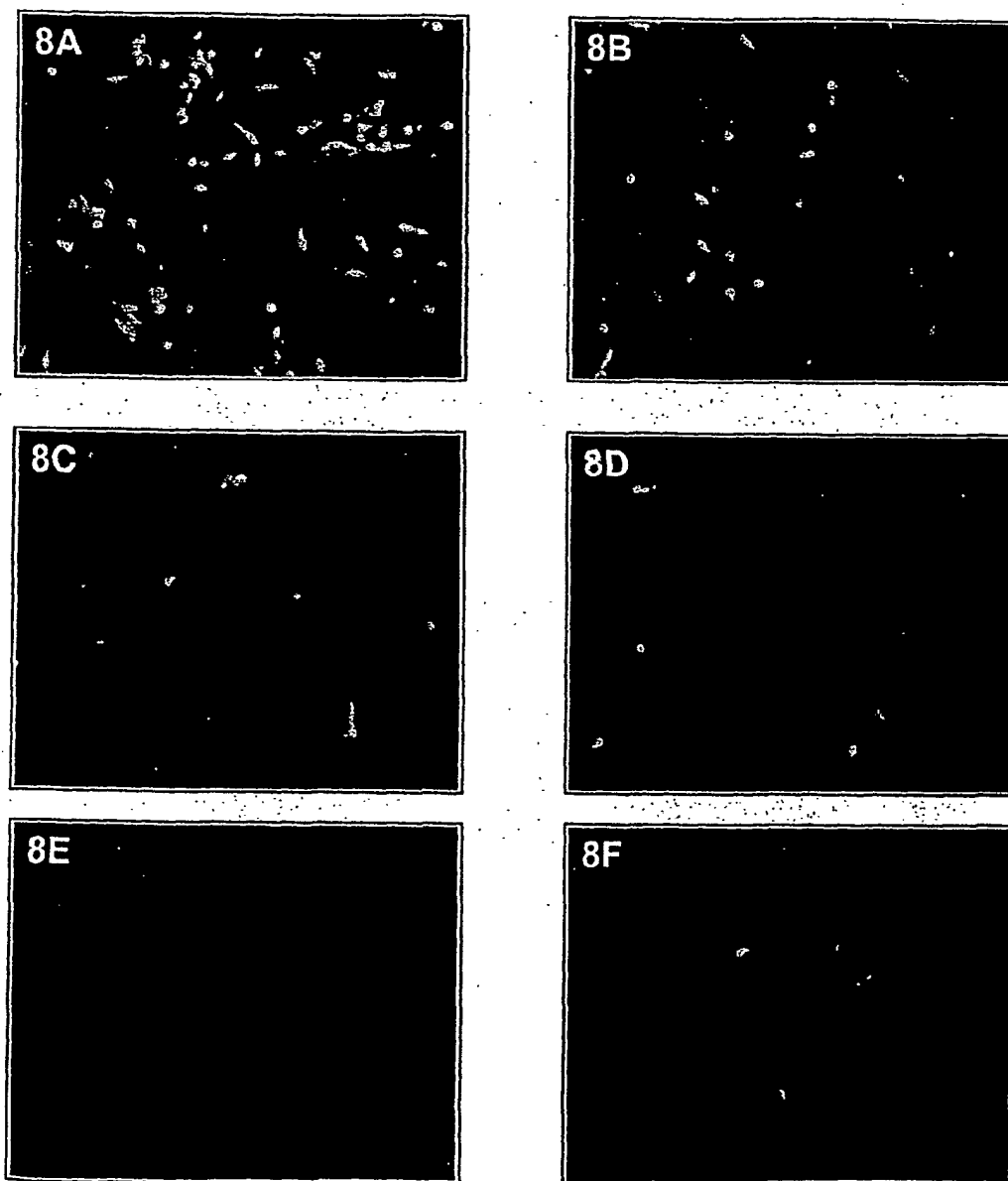


Fig. 8

6/20

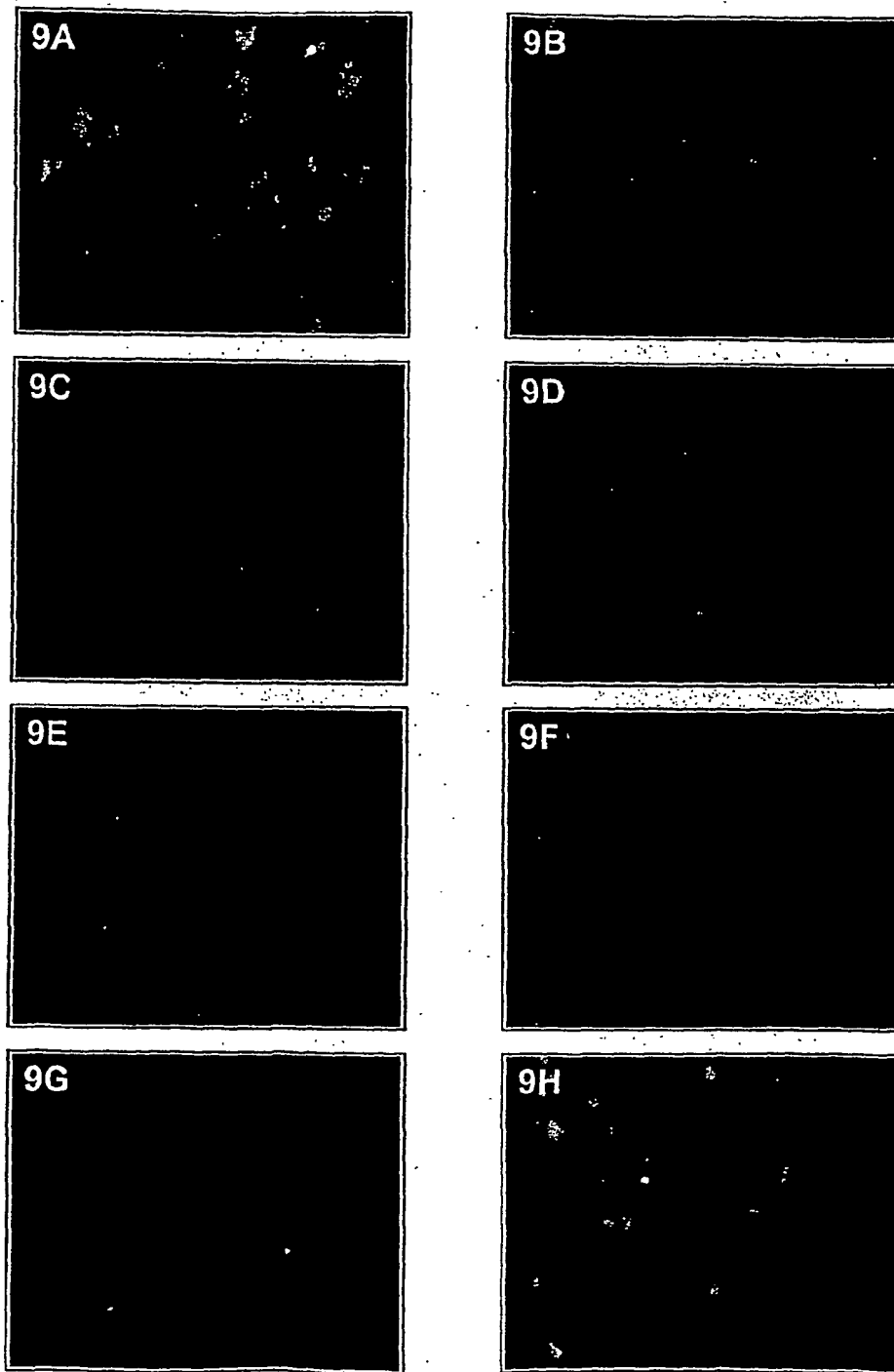


Fig. 9

7/20

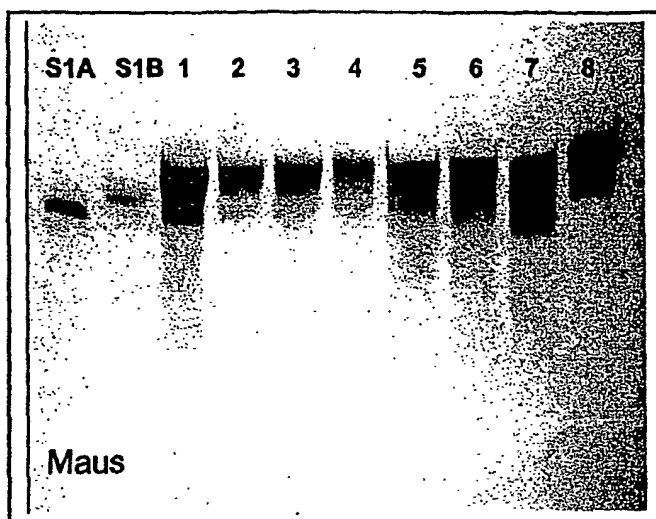


Fig. 10

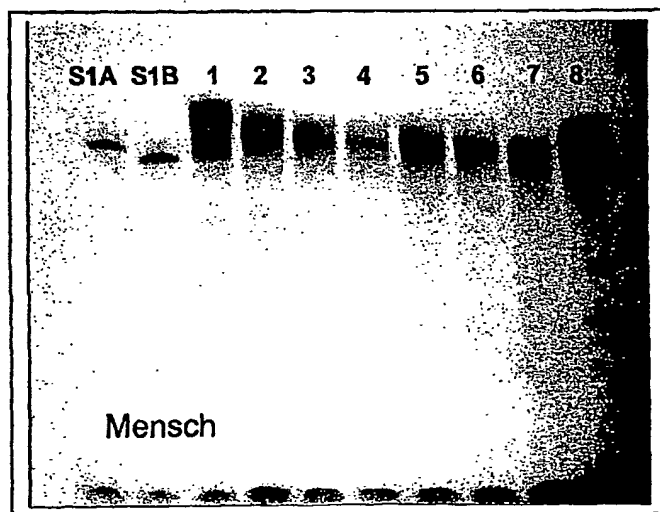


Fig. 11

8/20

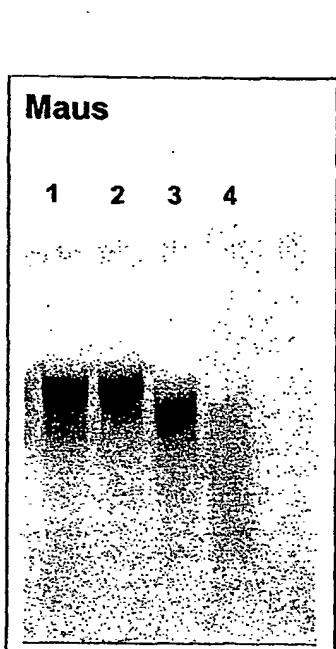


Fig. 12

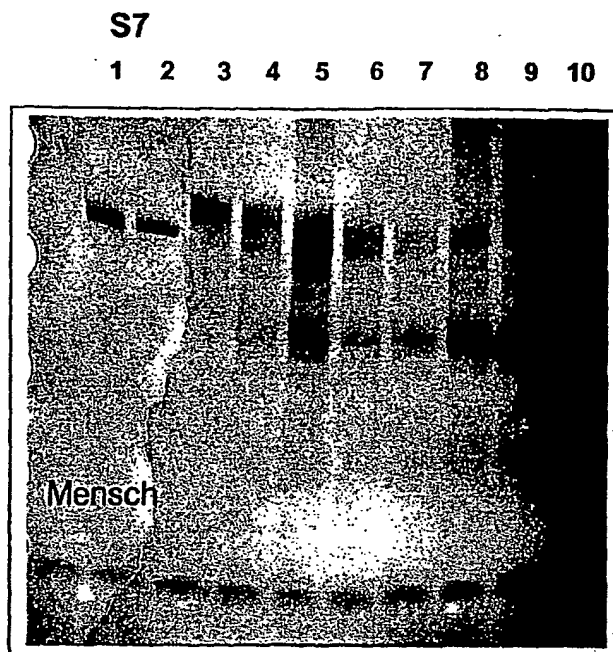


Fig. 13

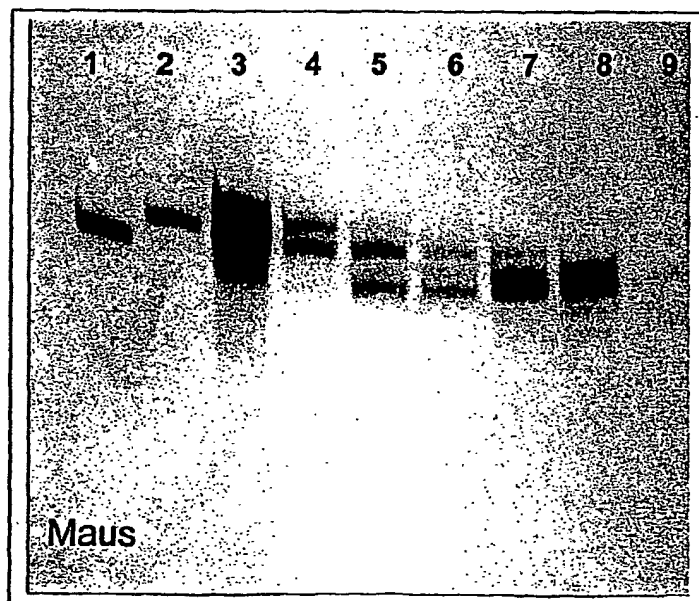


Fig. 14

9/20

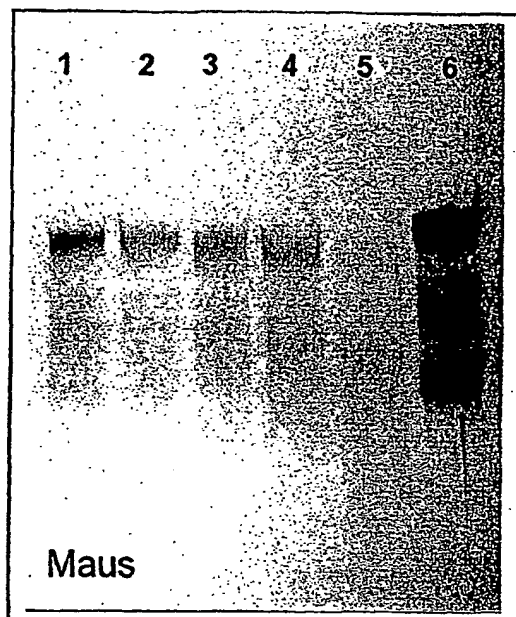


Fig. 15

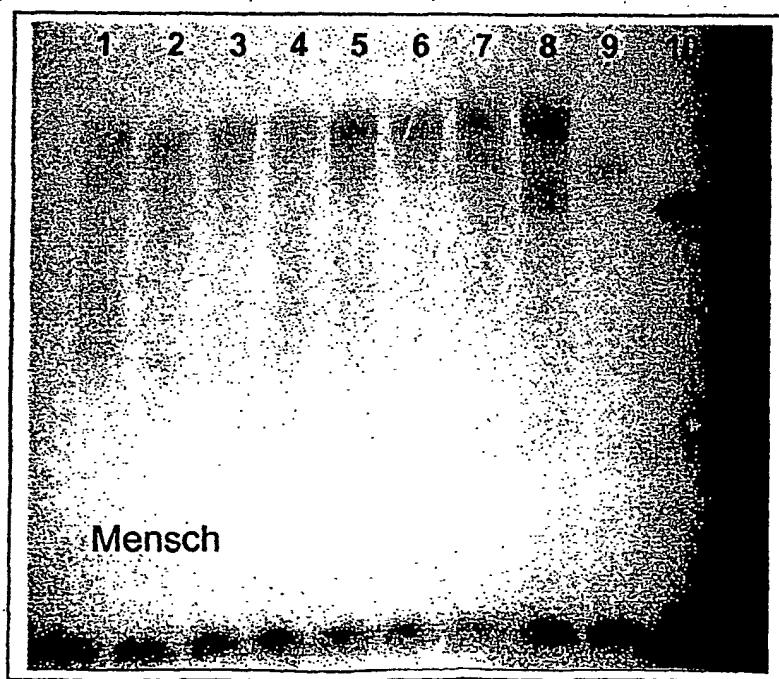


Fig. 16

10/20

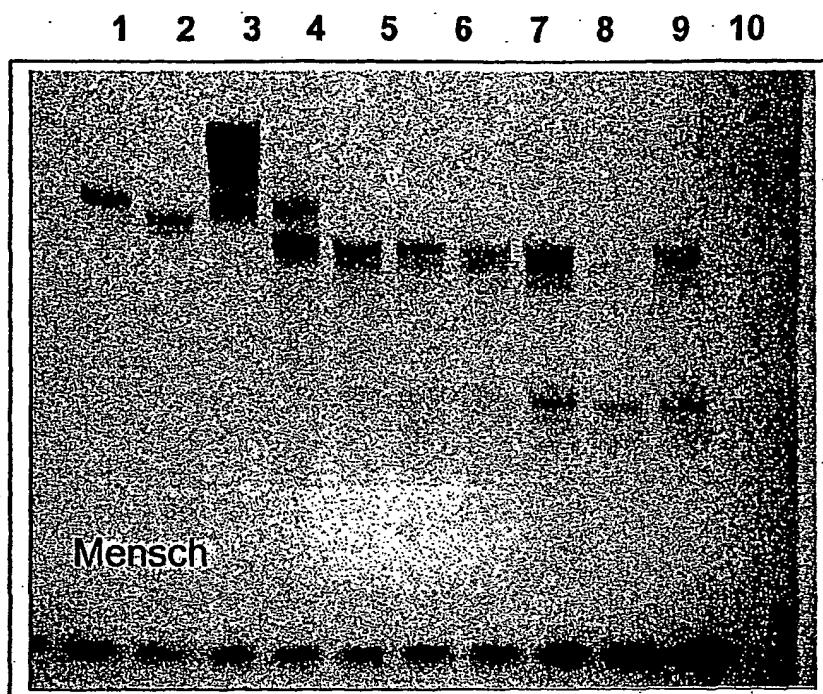


Fig. 17

11/20

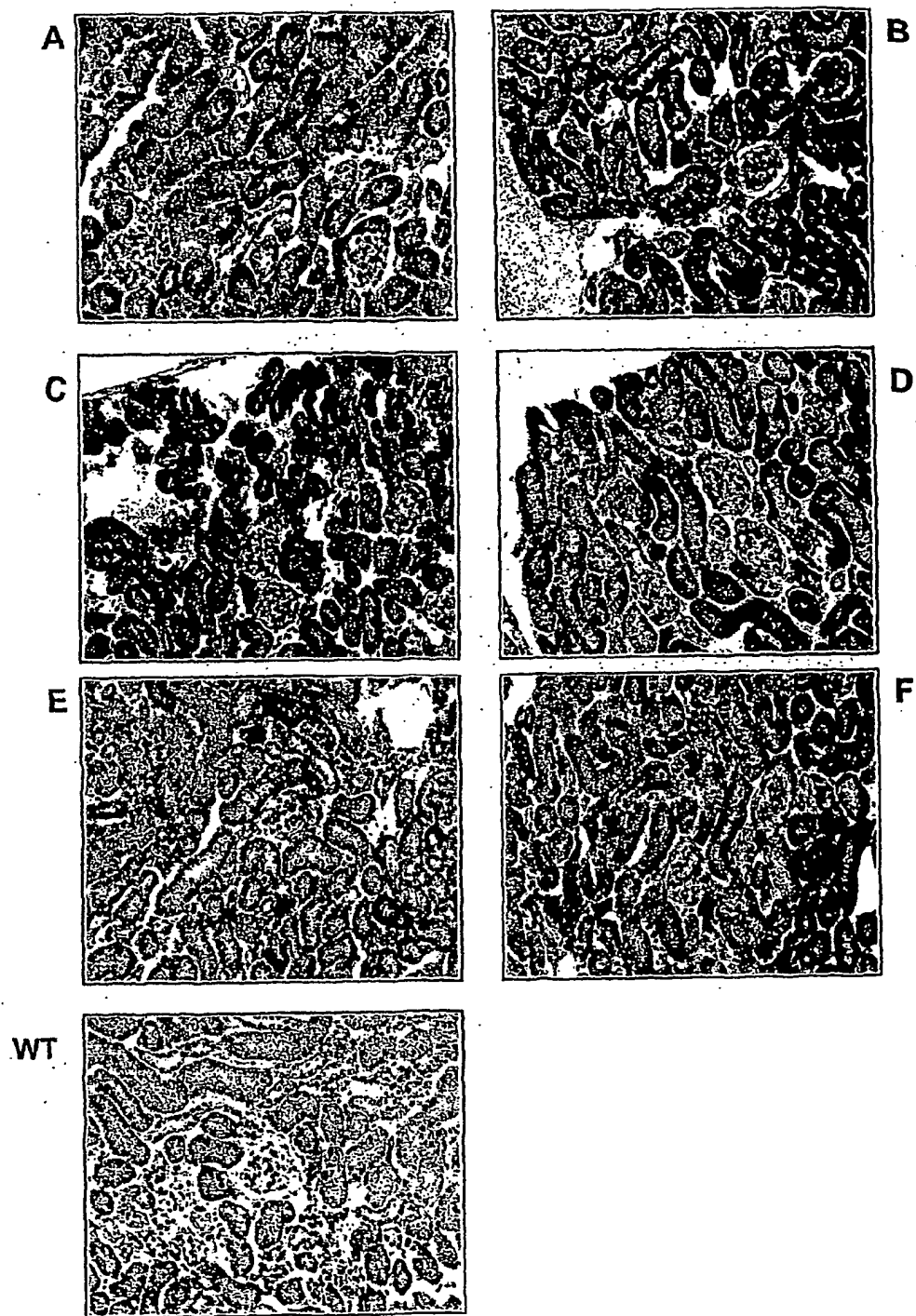


Fig. 18

12/20

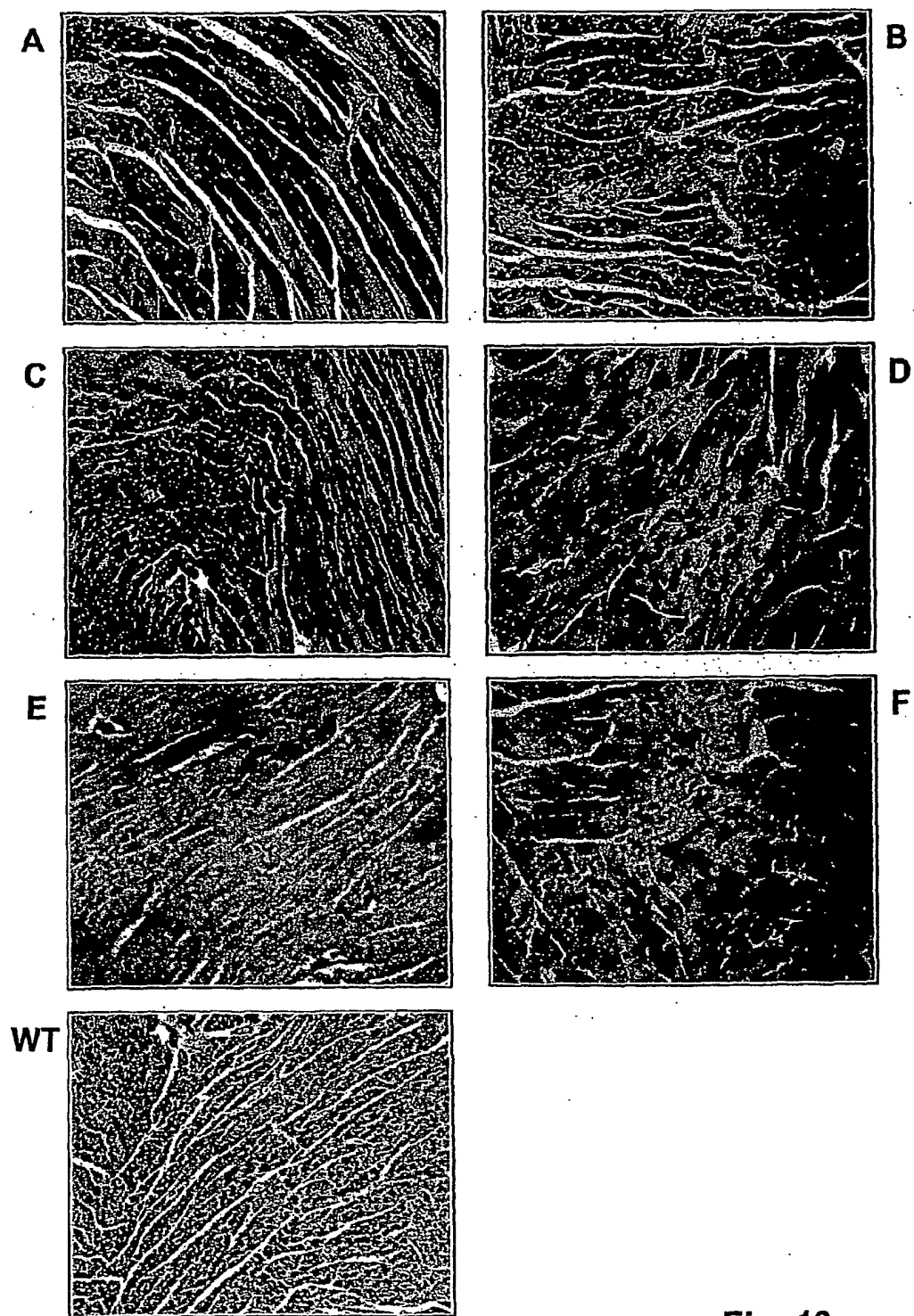


Fig. 19

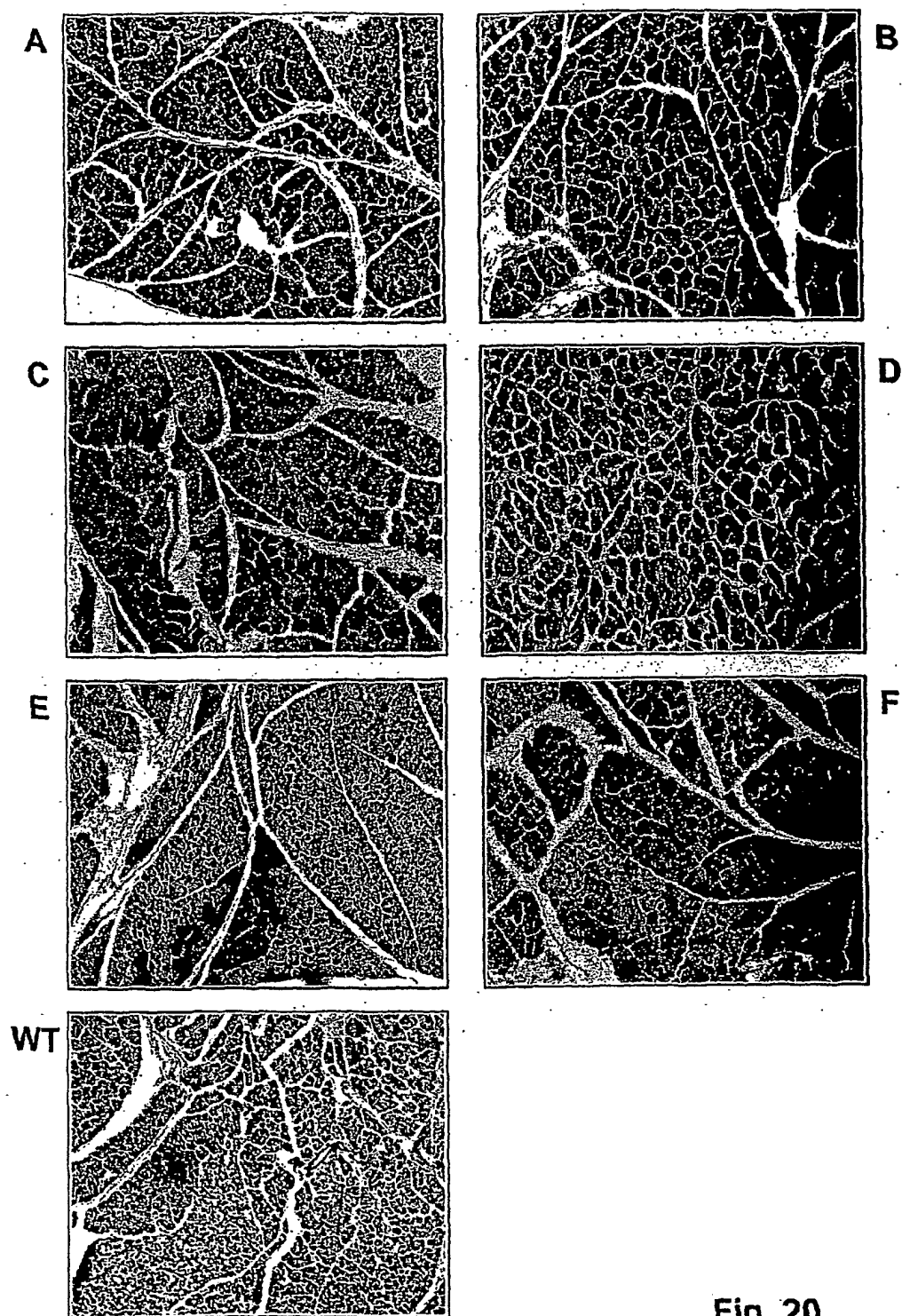


Fig. 20

14/20

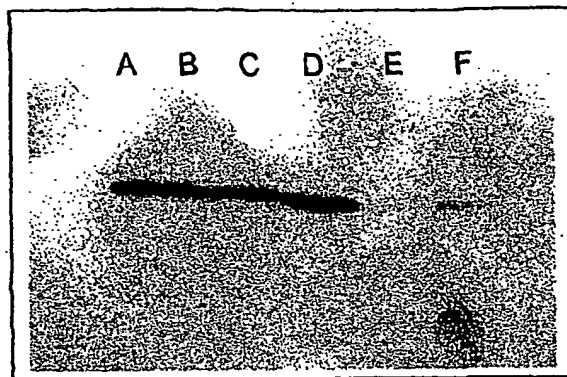


Fig. 21

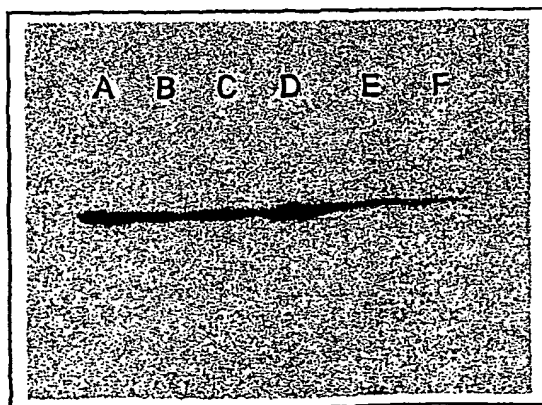


Fig. 22

15/20

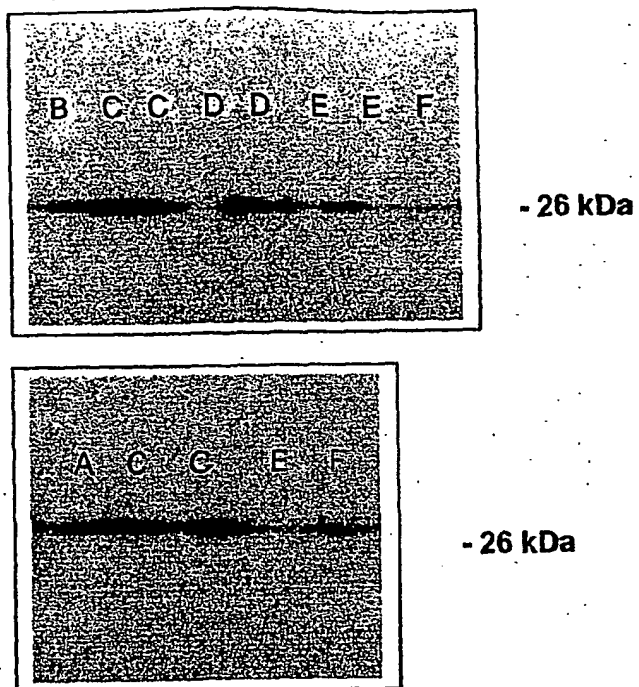


Fig. 23

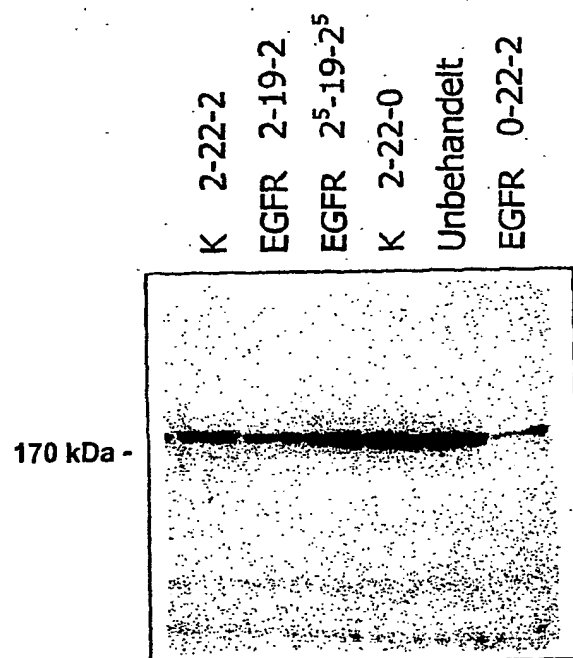


Fig. 24

16/20

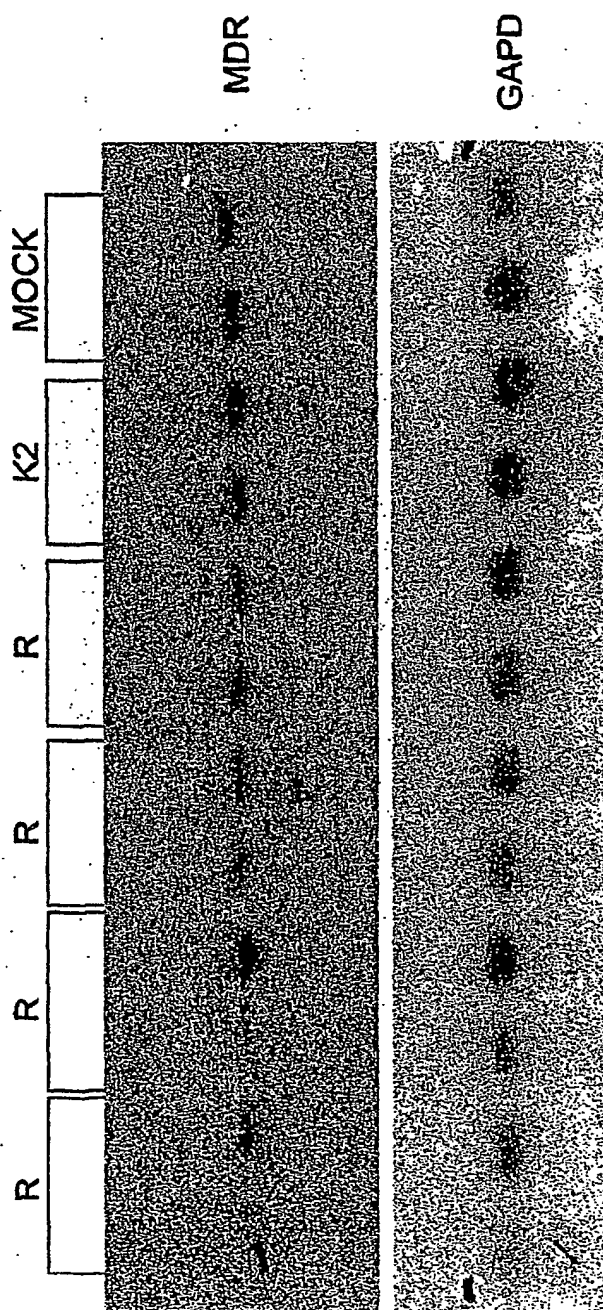


Fig. 25a

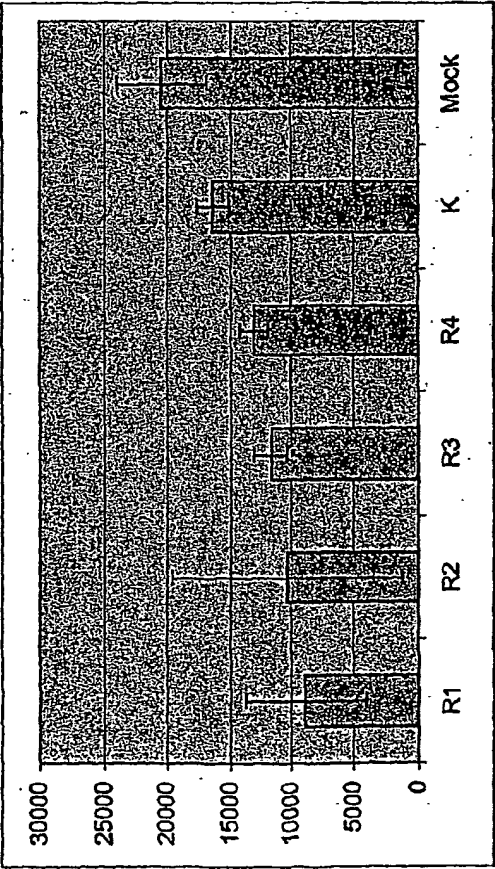


Fig. 25b

18/20

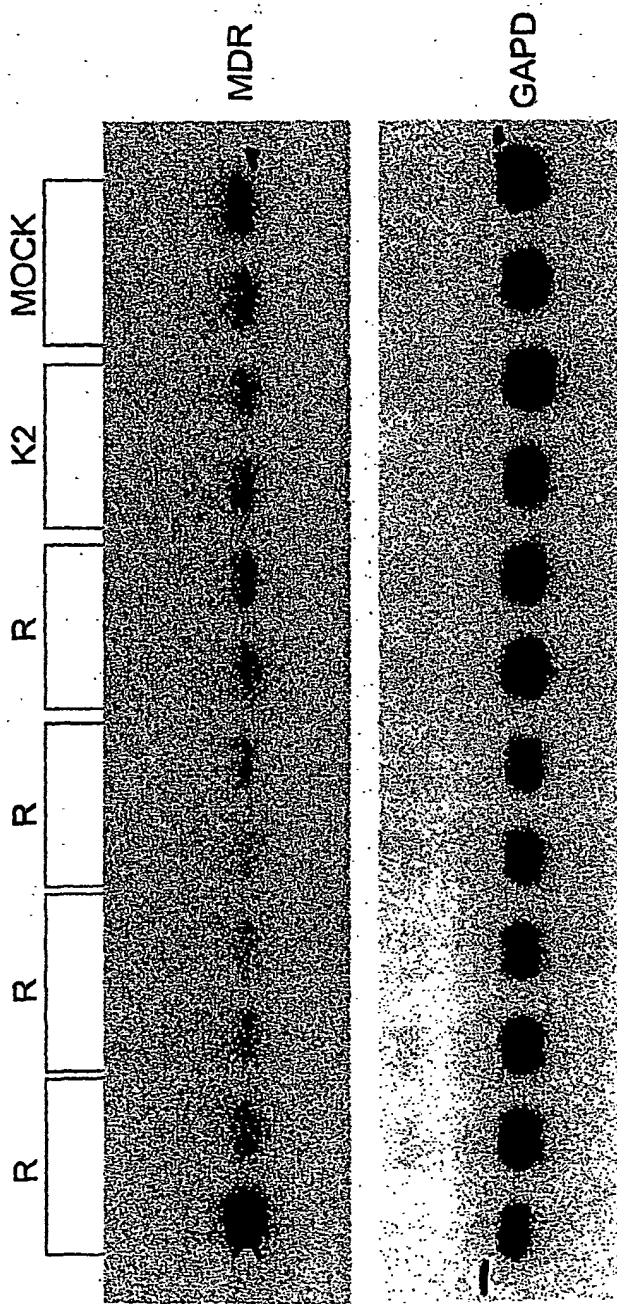


Fig. 26a

19/20

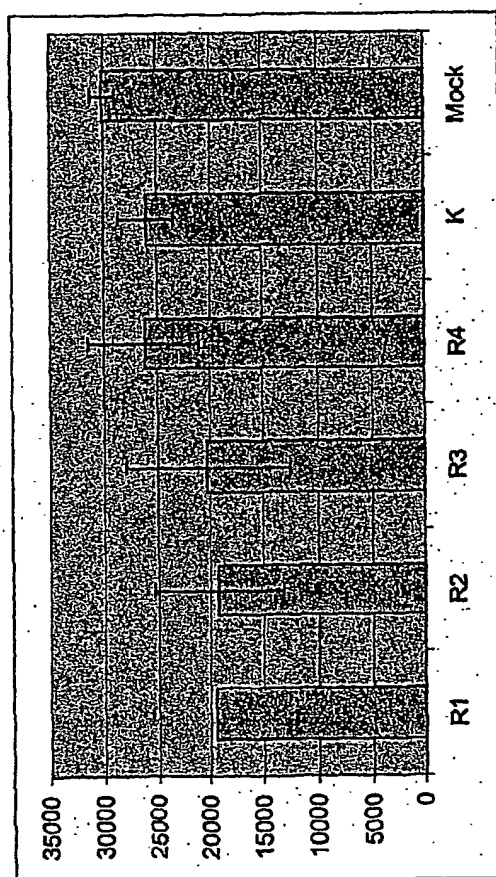


Fig. 26b

20/20

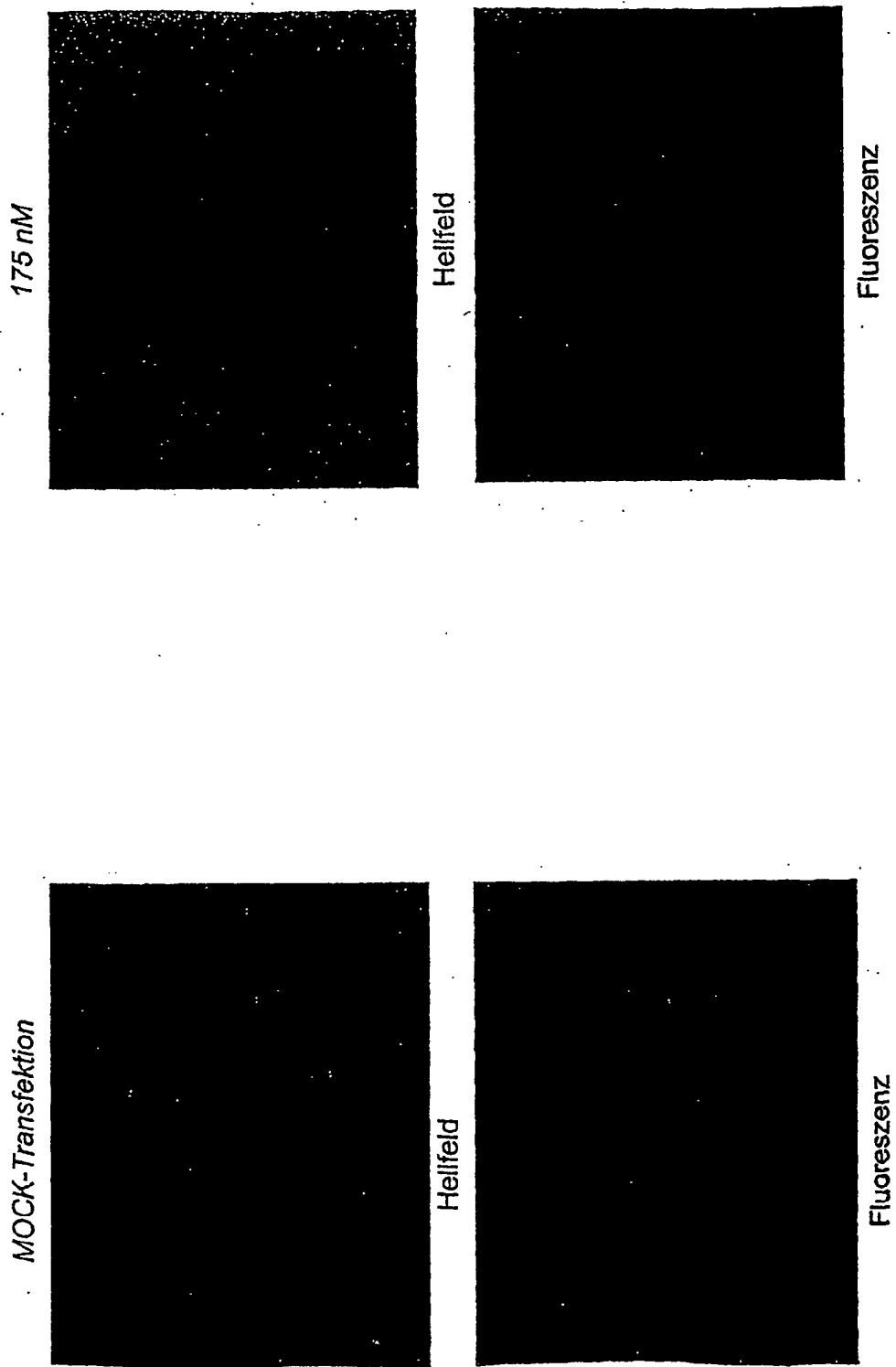


Fig. 27

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>
<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30 <400> 1

atggagcggc	gctggccct	ggggctaggg	ctggtgctgc	tgctctgcgc	cccgtgccc	60
ccggggggcgc	gcgccaagga	agttactctg	atggacacaa	gcaaggcaca	gggagagctg	120
ggctggctgc	tggatcccc	aaaagatggg	tggagtgaac	agcaacagat	actgaatggg	180
acacccctct	acatgtacca	ggactgcca	atgcaaggac	gcagagacac	tgaccactgg	240
cttcgctcca	attggatcta	ccgcggggag	gaggtctccc	gcgtccacgt	ggagctgcag	300
ttcaccgtgc	gggactgcaa	gagtttccct	gggggagccg	ggcctctggg	ctgcaaggag	360
accttcaacc	ttctgtacat	ggagagtgc	caggatgtgg	gcattcagct	ccgacggccc	420
ttgttccaga	aggttaaccac	ggtggctgca	gaccagagct	tcaccattcg	agaccttgcg	480
tctggctccg	tgaagctgaa	tgtggagcgc	tgctctctgg	gccgcctgac	ccgcctgggc	540
ctctacctcg	ctttccacaa	cccgggtgcc	tgtgtggccc	tggtgtctgt	ccgggtcttc	600
taccagcgt	gtcctgagac	cctgaatggc	ttggcccaat	tcccagacac	tctgcctggc	660
cccgtgggt	tggtggaagt	ggcgggcacc	tgcttgcgcc	acgcgcgggc	cagccccagg	720
ccctcagggt	caccccgcat	gcactgcagc	cctgatggcg	agtggctggt	gcctgtagga	780
cgtggccact	gtgagcctgg	ctatgaggaa	ggtggcagtg	gcgaagcatg	tgttgccctg	840
cctagcggct	cctaccggat	ggacatggac	acacccatt	gtctcaogtg	cccccagcag	900
agcactgctg	agtctgaggg	ggccaccatc	tgtacctgtg	agagcggcca	ttacagagct	960
cccggggagg	gccccagggt	ggcatgcaca	ggtccccct	cggccccccg	aaacctgagc	1020
ttctctgcct	cagggactca	gctctccctg	cgttgggaac	ccccagcaga	tacgggggga	1080
cgccaggatg	tcagatacac	tgtgaggtgt	tcccagtgtc	agggcacagc	acaggacggg	1140
gggccctgcc	agccctgtgg	ggtgggcgtg	cacttctcgc	cgggggcccg	ggcgctcacc	1200
acacctgcag	tgcattgtcaa	tggccttgaa	ccttatgcc	actacacctt	taatgtggaa	1260
gccccaaatg	gagtgtcagg	gctgggcagc	tctggccatg	ccagcacctc	agtcagcatc	1320
agcatggggc	atgcagagtc	actgtcaggc	ctgtctctga	gactgggtgaa	gaaagaaccg	1380
aggcaactag	agctgacctg	ggcggggctc	cggccccgaa	gccctggggc	gaacctgacc	1440
tatgagctgc	acgtgctgaa	ccaggatgaa	gaacgggtacc	agatgggttct	agaacccagg	1500
gtcttgctga	cagagctgca	gcctgacacc	acatacatcg	tcagagtccg	aatgctgacc	1560
ccactgggtc	ctggcccttt	ctccctgat	catgagtttc	ggaccagccc	accagtgtcc	1620
aggggacctga	ctggaggaga	gattgtagcc	gtcatctttg	ggctgctgct	tgggtgcagcc	1680
ttgtgcttg	ggattctcgt	tttccggtcc	aggagagccc	agcggcagag	gcagcagagg	1740
cacgtgaccg	cgccaccgat	gtggatcgag	aggacaagct	gtgctgaagc	cttatgtggg	1800
acctccaggc	atacgaggac	cctgcacagg	gagccttgga	ctttaccggg	aggctgggtct	1860
aattttcctt	cccgggagct	tgatccagcg	tggctgatgg	tggacactgt	cataggagaa	1920

5 ggagagtttg gggaagtgtg tggagggacc ctcaggctcc ccagccagga ctgcaagact 1980
 gtggccatta agaccttaaa agacacatcc ccagggtggcc agtgggtggaa cttccttcga 2040
 gaggcaacta tcatgggcca gtttagccac ccgcataatc tgcattctga aggcgtcgtc 2100
 acaaagcgaa agccgatcat gatcatcaca gaatttatgg agaattgcagc cctggatgcc 2160
 10 ttcctgaggg agcgggagga ccagctggtc cctgggcagc tagtggccat gctgcagggc 2220
 atagcatctg gcatgaacta cctcagtaat cacaattatg tccaccggga cctggctgcc 2280
 agaaacatct tggatgaatca aaacctgtgc tgcaagggtg ctgactttgg cctgactcgc 2340
 ctctggatg actttgatgg cacatacga acccaggag gaaagatccc tatccgttgg 2400
 acagcccctg aagccattgc ccacggatc ttcaccacag ccagcgatgt gtggagcttt 2460
 15 gggattgtga tgtgggaggt gctgagcttt ggggacaagc cttatgggga gatgagcaat 2520
 caggaggtta tgaagagcat tgaggatggg taccggttgc cccctcctgt ggactgccct 2580
 gccctctgt atgagctcat gaagaactgc tgggcatatg accgtgccc cggccacac 2640
 ttccagaagc ttcaggcaca tctggagcaa ctgcttgcac accccactc cctgaggacc 2700
 attgccaaact ttgaccccag ggtgactctt cgccctgcca gcctgagtgg ctgagatggg 2760
 20 atcccgatc gaaccgtctc tgagtggctc gagtccatc gcatgaaacg ctacatctg 2820
 cacttccact cggctgggct ggacaccatg gagtgtgtgc tggagctgac cgtgaggac 2880
 ctgacgcaga tgggaatcac actgcccggg caccagaagc gcattctttg cagtattcag 2940
 ggattcaagg actga 2955
 25 <210> 2
 <211> 3042
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 30 <300>
 <302> ephrin A2
 <310> XM002088
 35 <400> 2
 gaagttgcgc gcaggccggc gggcgggagc ggacaccgag gccggcgtgc aggcgtgcgg 60
 gtgtgcccga gccgggctcg gggggatcgg accgagagcg agaagcgcgg catggagctc 120
 caggcagccc gcgcctgctt cgccctgctg tggggctgtg cgctggccgc ggccgcggcg 180
 gcgcaggcca aggaagtggg actgctggac tttgctgcag ctggagggga gctcggctgg 240
 40 ctcacacacc cgtatggcaa aggggtgggac ctgatgcaga acatcatgaa tgacatgccg 300
 atctacatgt actccgtgtg caacgtgatg tctggcgacc aggacaactg gctccgcacc 360
 aactgggtgt accgaggaga ggctgagcgt atcttcattg agctcaagt tactgtacgt 420
 gactgcaaca gcttcctgg tggcgccagc tctgcaagg agactttcaa cctctactat 480
 gccgagtcgg acctggacta cggcaccaac tccagaagc gcctgttcac caagattgac 540
 45 accattgcgc ccgatgagat caccgtcagc agcgacttcg aggcacgcca cgtgaagctg 600
 aacgtggagg agcgtctcgt ggggcgctc acccgcaaag gcttctacct ggccttcacg 660
 gatatcggtg cctgtgtggc gctgctctcc gtccgtgtct actacaagaa gtgccccgag 720
 ctgctgcagg gccctggcca ctccctgag accatcgccg gctctgatgc acctccctg 780
 gccactgtgg ccggcacctg tgtggaccat gccgtgggtg caccgggggg tgaagagccc 840
 50 cgtatgcact gtgcagtggg tggcgagtgg ctggtgcca ttgggcagtg cctgtgccag 900
 gcaggctacg agaaggtgga ggatgcctgc caggcctgct cgccctggatt ttttaagt 960
 gaggcattct agagcccctg cttggagtgc cctgagcaca cgctgccatc cctgagggt 1020
 gccacctcct gcgagtgtga ggaaggctt tccgggac ctcaggacc agcgtcgatg 1080
 ccttgccacac gacccccctc cgccccacac tacctcacag ccgtgggcat gggtgccaag 1140
 55 gtggagctgc gctggacgcc cctcaggac agcgggggccc gcaggagcat tgtctacagc 1200
 gtcacctgcg aacagtgtcg gcccgagtct ggggaatgcg ggccgtgtga ggccagtgtg 1260
 cgctactcgg agcctcctca cggactgacc cgcaccagtg tgacagttag cgacctggag 1320
 cccacatga actacacctt caccgtggag gcccgcaatg gcgtctcagg cctggtaacc 1380
 agccgcagct tccgtactgc cagtgtcagc atcaaccaga cagagcccc caaggtagg 1440
 60 ctggagggcc gcagcaccac ctgccttagc gtctcctgga gcatccccc gccgcagcag 1500
 agccgagtgt ggaagtacga ggtcacttac cgcaagaagg gagactcaa cagctacaat 1560
 gtgcgcgcga ccgagggttt ctccgtgacc ctggacgacc tggccccaga caccacctac 1620
 ctggctccag gcagggactt gacgcaggag ccggcagcaa ggtgcacgaa 1680
 ttccagacgc tgtccccgga gggatctggc aacttggcgg tgattggcgg cgtggctgtc 1740
 65 ggtgtggtcc tgcctctggt gctggcagga gttggcttct ttatccaccg caggaggaa 1800
 aaccagcgtg cccgccagtc cccggaggac gtttacttct ccaagtacga acaactgaag 1860
 cccctgaaga catacgtgga cccccacaca tatgaggacc ccaaccaggc tgtgttgaag 1920

5 ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980
 tttggggagg tgtacaaggg catgtctgaag acatcctcgg ggaagaaggga ggtgccgggtg 2040
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gagtggactt cctcggcgag 2100
 gccggcatca tgggccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160
 10 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagtcc 2220
 ctctcgggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcatc 2280
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgcccg 2340
 aacatcctcg tcaacagcaa cctggtctgc aaggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400
 ctggaggacg accccgaggc cacctacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460
 15 accgccccgg aggccatttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520
 ggcattgtca tgtgggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580
 cagcaggtga tgaagccat caatgatggc ttccggtctc ccacacctat ggactgcccc 2640
 tccgccatct accagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccg ccgccccaa 2700
 ttcgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcatctgtg cccctgactc cctcaagacc 2760
 20 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctcccca gcacgagcgg ctcggagggg 2820
 gtgcccttcc gcacggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880
 cacttcatgg cggccggcta cactgccatc gagaaggtgg tgcagatgac caacgacgac 2940
 atcaagagga ttgggtgctg gctgcccggc caccagaagc gcacgccta cagcctgctg 3000
 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042

<210> 3
 <211> 2953
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin A3
 <310> NM005233

30 <400> 3
 atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctcagctgct ctgttctcga cagcttcggg 60
 gaactgattc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120
 gagctgggct ggatctctta tccatcacat ggggtgggaag agatcagtgg tgtggatgaa 180
 35 cattacacac ccatcaggac ttaccaggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaaacaa 240
 tggctgagaa caaactgggt ccccaggaaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300
 ttcactctac gagactgcaa tagcattcca ttggttttag gaacttgcaa ggagacattc 360
 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catgggggtga aatttcgaga gcatcagttt 420
 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttcactc aaatggatct tggggaccgt 480
 40 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gtaggtcctg tcaacaagaa gggattttat 540
 ttggcatttc aagatgttgg tgcttgtgtt gccttggtgt ctgtgagagt atacttcaa 600
 aagtgcccat ttacagtga gaatctggct atgtttccag acacggtacc catggactcc 660
 cagtccctgg tggaggttag aggtcttctg gtcaacaatt ctaaggagga agatcctcca 720
 aggatgtact gcagtlacaga aggcgaatgg cttgtaccca ttggcaagtg ttcctgcaat 780
 45 gctggctatg aagaaagagg ttttatgtgc caagcttgct gaccaggttt ctacaaggca 840
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtgc ccgcctcaca gttctactca ggaagatgg 900
 tcaatgaact gcaggtgtga gaataattac ttccgggcag acaaagaccc tccatccatg 960
 gcttgtaccc gacctccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaatatataa cgagacctca 1020
 gtctatcctg actggagtgg gcccctggac acaggaggcc gcaaaagatgt taccttcaac 1080
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtgtg agccatgcag cccaaatgtc 1140
 cgcttcctcc ctgcacagtt tggactcacc aacaccacgg tgacagtgc agacctctctg 1200
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggggtgtcaga gctgagctcc 1260
 ccaccaagac agtttgctgc ggtcagcatc acaactaatc aggtgtctcc atcacctgtc 1320
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgtcctg gcaagaacct 1380
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gaggtcaaat actatgaaaa gcaggaacaa 1440
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaaga ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500
 cctgacacta tatagctatt ccaaatccga gcccgaacag ccgctggata tgggacgaac 1560
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtcca gactcttctt ccatctctgg tgaaagtagc 1620
 caagtgggtc tgatcgccat ttcagcggca gtagcaatta ttctcctcac tgttgtcatc 1680
 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaaga 1740
 cttcattttg gcaatgggca tttaaaactt ccaggtctca ggacttatgt tgaccacat 1800
 acatatgaag accctaccca agctgttcat gagtttgcca aggaattgga tgccaccaac 1860

5 atatccattg ataaagttgt tggagcaggt gaatttggag aggtgtgcag tggctcgtta 1920
 aaacttcctt caaaaaaaga gatttcagtg gccattaaaa ccctgaaagt tggctacaca 1980
 gaaaagcaga ggagagactt cctggggaga gcaagcatta tgggacagtt tgaccacccc 2040
 aatatcattc gactggaagg agttgttacc aaaagtaagc cagttatgat tgtcacagaa 2100
 tacatggaga atggttcctt ggatagtctt ctacgtaaac acgatgccca gtttactgtc 2160
 attcagctag tggggatgct tccagggata gcatctggca tgaagtacct gtcagacatg 2220
 ggctatgttc accgagacct cgctgctcgg aacatcttga tcaacagtaa cttggtgtgt 2280
 aaggtttctg atttcggact ttccgctgtc ctggaggatg acccagaagc tgcttatata 2340
 acaagaggag ggaagatccc aatcagggtg acatcaccag aagctatagc ctaccgcaag 2400
 10 ttcacgtcag ccagcgatgt atggagtatt gggattgttc tctgggaggt gatgtcttat 2460
 ggagagagac catactggga gatgtccaat caggatgtaa ttaaagctgt agatgagggc 2520
 tatcgactgc cccccccat ggactgcca gctgccttgt atcagctgat gctggactgc 2580
 tggcagaaag acaggaacaa cagacccaag tttgagcaga ttgtagtat tctggacaag 2640
 cttatccgga atcccgcgag cctgaagatc ataccagtg cagccgcaag gccatcaaac 2700
 15 cttcttctgg accaaagcaa tgtggatata tctacctcc gcacaacagg tgactggctt 2760
 aatggtgtcc ggacagcaca ctgcaaggaa atcttcacgg gcgtggagta cagttcttgt 2820
 gacacaatat ccaagatttc cacagatgac atgaaaaagg ttggtgtcac cgtggttggg 2880
 ccacagaaga agatcatcag tagcattaaa gctctagaaa cgcaatcaaa gaatggccca 2940
 gttcccgtgt aaa 2953
 20
 <210> 4
 <211> 2784
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> ephrin A4
 <310> XM002578
 30
 <400> 4
 atggatgaaa aaaatacacc aatccgaacc taccaagtgt gcaatgtgat ggaaccacagc 60
 cagaataact ggctacgaac tgattggatc acccgagaag gggctcagag ggtgtatatt 120
 gagattaaat tcaccttgag ggactgcaat agtcttcgg gcgtcatggg gacttgcaag 180
 35 gagacgttta acctgtacta ctatgaatca gacaacgaca aagagcgttt catcagagag 240
 aaccagtttg tcaaaattga caccattgct gctgatgaga gcttcaccca agtgacatt 300
 ggtgacagaa tcatgaagct gaacaccgag atccgggatg tagggccatt aagcaaaaag 360
 gggtttttacc tggcttttca ggatgtgggg gcctgcacgc ccctggatat agtccgtgtg 420
 ttctataaaa agtgtccact cacagtccgc aatctggccc agtttccctga caccatcaca 480
 40 ggggctgata cgtcttccct ggtggaagtt cgaggctcct gtgtcaacaa ctcagaagag 540
 aaagatgtgc caaaaatgta ctgtggggca gatggtgaat ggctggtacc cattggcaac 600
 tgcctatgca acgctgggca tgaggagcgg agcggagaat gccaaagctg caaaattgga 660
 tattacaagg ctctctccac ggatgccacc tgtgccaaat gccccaccca cagctactct 720
 gtctgggaag gageccacct gtgcacctgt gaccgaggct ttttcagagc tgacaacgat 780
 45 gctgcctcta tgccttcgac cgtccacca tctgctcccc tgaacttgat ttcaaatgtc 840
 aacgagacat ctgtgaaact ggaatggagt agccctcaga atacaggtag cgcgcaggac 900
 atcttctata atgtggtatg caagaaatgt ggagctggtg accccagcaa gtgccgacct 960
 tgtggaagtg gggctcacta cccccacag cagaatggct tgaagaccac caaagtctcc 1020
 atcactgacc tcttagctca taccaattac accttgaaa tctgggctgt gaatggagtg 1080
 50 tccaaatata accctaacc agaccaatca gtttctgtca ctgtgaccac caaccaagca 1140
 gcaccatcat ccattgcttt ggtccaggct aaagaagtca caagatacag tgtggcactg 1200
 gcttggtgtg aaccagatcg gcccaatggg gtaatcctgg aatatgaagt caagtattat 1260
 gagaaggatc agaatgagcg aagctatcgt atagttcgga cagctgccag gaacacagat 1320
 atcaaaggcc tgaacctct cacttcctat gttttccacg tgcgagccag gcacagagct 1380
 55 ggctatggag acttcagtga gcccttggag gttacaacca acacagtgcc ttcccggatc 1440
 attggagatg gggctaactc cacagtcctt ctggtctctg tctcgggcag tgtggtgctg 1500
 gtggttaatt ccattgcagc ttttgtcatc agccggagac ggagtaaata cagtaaaagc 1560
 aaacaagaag cggatgaaga gaaacatttg aatcaaggtg taagaacata tgtggacccc 1620
 tttacgtacg aagatcccaa ccaagcagtg agagagtttg ccaaagaaat tgacgcattc 1680
 60 tgcattaaga ttgaaaaagt tataggagtt ggtgaatttg gtgaggtatg cagtgggcgt 1740
 ctcaaagtgc ctggcaagag agagatctgt gtggctatca agactctgaa agctggttat 1800
 acagacaaac agaggagaga cttcctgagt gaggccagca tcatgggaca gtttgacctt 1860

ccgaacatca ttcacttgga aggcgtggc actaaatgta aaccagtaat gatcataaca 1920
 gagtacatgg agaattggctc cttggatgca ttcctcagga aaaatgatgg cagattttaca 1980
 gtcattcagc tgggtgggcat gcttcgtggc attgggtctg ggatgaagta tttatctgat 2040
 atgagctatg tgcactgtga tctggccgca cggaacatcc tggatgaacag caacttgggtc 2100
 5 tgcaaaagtgt ctgatttttg catgtcccga gtgcttgagg atgatccgga agcagcttac 2160
 accaccagggt gtggcaagat tcctatccgg tggactgcgc cagaagcaat tgcctatcgt 2220
 aaattcacat cagcaagtga tgtatggagc tatggaatcg ttatgtggga agtgcgtgcg 2280
 tacggggaga ggccctattg ggatatgtcc aatcaagatg tgattaaagc cattgaggaa 2340
 ggctatcggg taccctctcc aatggactgc cccattgcgc tccaccagct gatgctagac 2400
 10 tgctggcaga aggagaggag cgacaggcct aaatttgggc agattgtcaa catgttggac 2460
 aaactcatcc gcaaccccaa cagcttgaag aggacaggga cggagagctc cagaccatac 2520
 actgccttgt tggatccaag ctcccctgaa ttctctgctg tggatcagtg gggcgatttg 2580
 ctccaggcca ttaaaatgga ccggtataag gataacttca cagctgctgg ttataccaca 2640
 ctagaggctg tgggtgcacgt gaaccaggag gacctggcaa gaattggtat cacagccatc 2700
 15 acgcaccaga ataagatttt gagcagtgtc caggcaatgc gaacccaaat gcagcagatg 2760
 cacggcagaa tggttcccgct ctga 2784

<210> 5
 20 <211> 2997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> ephrin A7
 <310> XM004485

<400> 5
 30 atgggtttttc aaactcggta ccttcatgg attattttat gctacatctg gctgctccgc 60
 tttgcacaca caggggaggc gcaggctgcg aaggaaagtac tactgctgga ttctaaagca 120
 caacaaacag agttggagtg gatttctctc ccacccaatg ggtgggaaga aattagtgggt 180
 ttgtaggaga actatacccc gatacgaaca taccaggtgt gccaaagtcat ggagcccaac 240
 caaaacaact ggctgcggac taacttgatt tccaaaaggca atgcacaaag gattttttgta 300
 gaattgaaat tcaccttgag ggattgtaac agtcttctctg gtagtactggg aacttgcaag 360
 35 gaaacattta atttgtacta ttatgaaaca gactatgaca ctggcaggaa tataagagaa 420
 aacctctatg taaaaataga caccattgct gcagatgaaa gttttaccca aggtgacctt 480
 ggtgaaagaa agatgaagct taactctgag gtgagagaga ttggaccttt gtccaaaag 540
 ggattctatc ttgcctttca ggatgtaggg gcttgcatag ctttggtttc tgtcaaagt 600
 tactacaaga agtgctggtc cattattgag aacttagcta tctttccaga tacagtgcact 660
 40 ggttcagaat tttcctcttt agtcgagggt cgagggacat gtgtcagcag tgcagaggaa 720
 gaagcggaaa acgccccccag gatgcactgc agtgacagaag gagaatgggt agtgcccat 780
 ggaaatgtga tctgcaaagc aggcctaccag caaaaaggag acacttgtga accctgtggc 840
 cgtgggttct acaagtcttc ctctcaagat tctcagtgct ctctgtgtcc aactcacagt 900
 ttttctgata aagaaggctc ctccagatgt gaatgtgaag atgggtatta cagggctcca 960
 45 tctgaccacac catagcttgc atgcacaagg cctccatctg caccacagaa cctcattttc 1020
 aacatcaacc aaaccacagt aagtttgga tggagtcctc ctgcagacaa tgggggaaga 1080
 aacgatgtga cctacagaat attgtgtaag cgggtgcagtt gggagcaggg cgaatgtgtt 1140
 ccctgtggga gtaacattgg atacatgcc cagcagactg gattagagga taactatgtc 1200
 actgtcatgg acctgctagc ccacgcta tatacttttg aagttgaagc tgtaaaatgga 1260
 50 gtttctgact taagccgac ccagaggctc tttgctgctg tcagtatcac cactggtcaa 1320
 gcagctccct cgcaagttag tggagtaatg aaggagagag tactgcagcg gagtgtcgag 1380
 ctttctggc atgaaccaga gcatcccaat ggaagtcata cagaatatga aatcaagtat 1440
 tacgagaaag atcaaaggga acggacctac tcaacagtaa aaaccaagtc tacttcagcc 1500
 tccattaata atctgaaacc aggaacagtg tatgttttcc agattcgggc ttttactgct 1560
 55 gctgggtatg gaaattacag tcccagactt gatgttgcta cactagagga agctacaggt 1620
 aaaatgtttg aagctacagc tgtctccagt gaacagaatc ctgttattat cattgctgtg 1680
 gttgctgtag cttgggacct cattttggtg ttcatggctc ttggcttcac cattgggaga 1740
 aggcactgtg gttatagcaa agctgaccaa gaaggcgatg aagagcttta ctttcatttt 1800
 aaatttccag gcacccaaac ctacattgac cctgaaacct atgaggacc aaatagagct 1860
 60 gtccatcaat tcgccaagga gctagatgcc tcctgtatta aaattgagcg tgtgattggg 1920
 gcaggagaat tcgggtgaagt ctgcagtggc cgtttgaaac ttccaggga aagagatgtt 1980
 gcagtagcca taaaaacct gaaagtgtgt tacacagaaa aacaaaggag agactttttg 2040

	tgtgaagcaa	gcatcatggg	gcagtttgac	cacccaaatg	ttgtccattt	ggaagggggt	2100
	gttacaagag	ggaaaccagt	catgatagta	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcattttctca	ggaaacatga	tgggcaattt	acagtcattc	agtttagtagg	aatgctgaga	2220
	ggaattgctg	cttggaatgag	atatttggct	gatatgggat	atgttcacag	ggaccttgca	2280
5	gtcgcgaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgtaaag	tgtcagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagttatag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctgggtggaaa	aattccagta	2400
	aggtggacag	cacccgaagc	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagttatg	tcttatggag	aaagacctta	ttggggacatg	2520
	tcaaatcaag	atgttataaa	agcaatagaa	gaaggttatc	gtttaccagc	acccatggac	2580
10	tgcccagctg	gccttcacca	gctaattgtt	gatgtgtggc	aaaaggagcg	tgctgaaagg	2640
	ccaaaatttg	aacagatagt	tgggaattcta	gacaaaatga	ttcgaaacct	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tgggaacttg	tagtaggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactcct	2760
	gatttcacta	ccttttgttc	agttggagaa	tggctacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
	aaagataatt	tcacggcagc	tggctacaa	tcccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
15	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggctatc	aaaagaaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997
	<210>	6					
20	<211>	3217					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
25	<302>	ephrin A8					
	<310>	XM001921					
	<400>	6					
30	ncbsncvwr	mdnctdrtn	nmstrettrst	tanmymsar	chbmdrtnc	tdstretgrn	60
	mstmmtanmy	rmtsndhstr	ycbardasna	stagnbankg	rahcsmdatv	washtmantt	120
	hdbbrandnkb	arggnbankh	msanshahar	tnanmycsm	bmrnarnvndn	tnhmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrsmnga	tggcccccg	ccggggccgc	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgtaacggcc	gcggcgccgc	cgccacctg	cggttccgcg	gcgcgcgcgc	aagtgaattt	300
	gctggacacg	tcgaccatcc	acggggactg	gggctggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
35	ggactccatc	aacgaggtgg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgctcatgagc	cccaaccaga	acaactggct	gcgcacgagc	tgggtcccc	gagacggcgc	480
	ccggcgcgctc	tatgctgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgccctgggt	540
	gctgggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcggccg	acgagagctt	660
40	cacaggtgcc	gaccttggtg	tgcggcgtct	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtgtggg	720
	tccctcagc	aagcgcggt	tctacctggc	cttcaggac	ataggtgcct	gcctggccat	780
	cctctctctc	cgcatctact	ataagaagtg	ccctgccatg	gtgcgcaatc	tggtgcctt	840
	ctcggaggca	gtgacggggg	cgactcgtc	ctcactggtg	gaggtgaggg	gccagtgcgt	900
	gcggcactca	gaggagcggg	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcggagg	gcgagtggt	960
45	cggtgccatc	ggcaaatg	tgtgcagtgc	cggctacgag	gagcggcggg	atgccttgt	1020
	ggcctgtgag	ctgggcttct	acaagtcagc	ccctggggac	cagctgtgtg	cccgctgccc	1080
	tccccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggaccgcg	cgctcctcagc	ctgcaccggg	ccacctctcg	caccagtga	1200
	cctgatctcc	agtgtgaatg	ggacatcagt	gactctggag	tgggccccct	ccctggaccc	1260
50	aggtggccgc	agtgcacatca	cctacaatgc	cggtgtccgc	cgctgcccct	gggcactgag	1320
	ccgctgcgag	gcatgtggga	gcggcaccgc	ctttgtgccc	cagcagacaa	gcctgggtga	1380
	ggccagcctg	ctgggtggcca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggc	1440
	cgtaaatggc	gtgtccgacc	tgagccccga	gccccgcggg	gcgctgtggg	tcaacatcac	1500
	cacgaaccag	gcagccccgt	cccaggtggt	ggtgatccgt	caagagcggg	cggggcagac	1560
55	cagcgtctcg	ctgctgtggc	aggagcccga	gcagccgaac	ggcatcatcc	tggagtatga	1620
	gatcaagtac	tacgagaagg	acaaggagat	gcagagctac	tccacctca	aggccgtcac	1680
	caccagagcc	accgtctccg	gcctcaagcc	gggcaccgc	tacgtgttcc	aggtccgagc	1740
	ccgcacctca	gcaggctgtg	gccgcttcag	ccaggccatg	gaggtggaga	ccgggaaacc	1800
	ccggccccgc	tatgacacca	ggaccattgt	ctggatctgc	ctgacgctca	tcacgggcct	1860
60	ggtggtgctt	ctgctcctgc	tcattctgcaa	gaagaggcac	tgtggctaca	gcaaggcctt	1920
	ccaggactcg	gacgaggaga	agatgcacta	tcagaatgga	caggcaccct	cacctgtctt	1980
	cctgcctctg	catcaccccc	cgggaaagct	ccagagaccc	cagttctatg	cggaaaccca	2040

5 cacctacgag gagccaggcc gggcgggccg cagtttctact cgggagatcg aggcctctag 2100
 gatccacatc gagaaaatca tcggctcttg agactccggg gaagtctgct acgggagggt 2160
 gcgggtgccg gggcagcggg atgtgcccgt ggccatcaag gccctcaaag ccgggtacac 2220
 ggagagacag aggcgggact tcctgagcga ggcgtccatc atggggcaat tcgaccatcc 2280
 caacatcatc cgcctcgagg gtgtcgtcac ccgtggccgc ctggcaatga ttgtgactga 2340
 gtacatggag aacggctctc tggacacctt cctgaggacc cagcaggggc agttcaccat 2400
 catgcagctg gtgggcatgc tgagaggagt gggtgccggc atgcgctacc tctcagacct 2460
 gggctatgtc caccgagacc tggccgcccg caacgtcctg gttgacagca acctgggtctg 2520
 10 caagtggtct gacttcgggc tctcacgggt gctggaggac gacccggatg ctgcctacac 2580
 caccacgggc gggaaagatcc ccatccgctg gacggcccca gaggccatcg cttccgcac 2640
 cttctcctcg gccagcgacg tgtggagctt cggcgtggtc atgtgggagg tgctggccta 2700
 tggggagcgg ccctactgga acatgaccaa ccgggatgtc atcagctctg tggaggaggg 2760
 gtaccgcctg cccgcaccca tgggctgccc ccacgccctg caccagctca tgctcgactg 2820
 ttggcacaag gaccgggcgc agcggcctcg cttctccag attgtcagtg tcctcgatgc 2880
 15 gctcatccgc agccctgaga gtctcagggc caccgccaca gtcagcagg gtccaccccc 2940
 tgccttcgtc cggagctgct ttgacctcgc agggggcagc ggtggcgggtg ggggcctcac 3000
 cgtgggggac tggctggact ccatccgcac gggccggtac cgagaccact tcgctgcggg 3060
 cggatactcc tctctgggca tgggtctacg catgaacgcc caggacgtgc gcgccctggg 3120
 catcacctc atgggccacc agaagaagat cctgggcagc attcagacca tgcgggccca 3180
 20 gctgaccagc acccaggggc ccgcgggca cctctga 3217

<210> 7
 <211> 1497
 25 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <308> U83508
 30 <300>
 <302> angiopoietin 2
 <310> U83508

35 <400> 7
 atgacagttt tcctttcctt tgccttctct gctgccatc tgactcacat aggggtgcagc 60
 aatcagcgcc gaagtccaga aaacagtggg agaagatata accggattca acatgggcaa 120
 tgtgcctaca ctttcattct tccagaacac gatggcaact gtcgtgagag tacgacagac 180
 40 cagtaacaaca caaacgctct gcagagagat gctccacacg tggaaaccga tttctcttcc 240
 cagaaaacttc aacatctgga acatgtgatg gaaaattata ctcagtggct gcaaaaactt 300
 gagaattaca ttgtggaaa catgaagtcg gagatggccc agatacagca gaatgcagtt 360
 cagaaccaca cggctaccat gctggagata ggaaccagcc tcctctctca gactgcagag 420
 cagaccagaa agctgacaga tgttgagacc caggtactaa atcaaaacttc tcgacttgag 480
 atacagctgc tggagaattc attatccacc tacaagctag agaagcaact tcttcaacag 540
 45 acaaatgaaa tcttgaagat ccatgaaaaa aacagtttat tagaacataa aatcttagaa 600
 atggaaggaa aacacaagga agagtggac accttaaagg aagagaaaga gaaccttcaa 660
 ggcttggtta ctctgcaaac atatataatc caggagctgg aaaagcaatt aaacagagct 720
 accaccaaca acagtgtcct tcagaagcag caactggagc tgatggacac agtcacaaac 780
 cttgtcaatc tttgactaa agaagggtgt ttactaaagg gaggaaaaag agaggaagag 840
 50 aaaccattta gagactgtgc agatgtatat caagctgggt ttaataaaaag tggaaatctac 900
 actatttata ttaataatat gccagaaccc aaaaagggtg tttgcaatat ggatgtcaat 960
 gggggagggt ggactgtaat acaacatcgt gaagatggaa gtctagattt ccaagagggc 1020
 tggaaaggaat ataaaatggg ttttggaaat cctccgggtg aatattggct ggggaatgag 1080
 tttatttttg ccattaccag tcagaggcag tacatgctaa gaattgagtt aatggactgg 1140
 55 gaagggaacc gagcctatc acagtatgac agattccaca taggaaatga aaagcaaaac 1200
 tataggttgt atttaaaagg tcacactggg acagcaggaa aacagagcag cctgatctta 1260
 caccgtgctg atttcagcac taaagatgct gataatgaca actgtatgtg caaatgtgcc 1320
 ctcactgtta caggaggatg gtggtttgat gcttgtggcc cctccaatct aaatggaatg 1380
 tctatactg cgggacaaaa ccatgggaaa ctgaatggga taaagtggca ctacttcaaa 1440
 60 gggcccagtt actccttacg ttccacaact atgatgatc gacctttaga tttttga 1497

<210> 8
<211> 3417
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<310> XM001924

10 <300>
<302> Tie1

<400> 8

15 atggtcttggc ggggtgcccc tttcttgetc cccatcctct tcttggcttc tcatgtgggc 60
gcggcggttg acctgacgct gctggccaac ctgcggctca cggaccccca gcgcttcttc 120
ctgacttgcg tgtctgggga ggccggggcg gggaggggct cggacgcctg gggcccgccc 180
ctgctgctgg agaaggacga ccgtatcggt cgcaccccg cggggccacc cctgcgcctg 240
gcgcgcaacg gttcgaccca ggtcacgctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctcggt 300
ggcgtcttct cctgcgtggg cgggtgctgg gcgcggcgca cgcgcgtcat ctacgtgcac 360
aacagccctg gagccacct gcttccagac aaggtcacac acactgtgaa caaagggtgac 420
20 accgctgtac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480
aacggatcct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggatgggag gttcctgctg 540
cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcatctaca gtgccactta cctggaagcc 600
agccccctgg gcagcgctt ctttcggctc atcgtgcggg gttgtggggc tgggcgctgg 660
gggccaggct gtaccaagga gtgccagggt tgcctacatg gaggtgtctg ccacgacct 720
25 gacggcgaat gtgtatgccc ccttggttct actggcacc cgtgtgaaca ggctgcaga 780
gagggccgtt ttgggcagag ctgccaggag cagtgcaccg gcatacagg ctgccggggc 840
ctcaccttct gcctccaga cccctatggc tgcctctgtg gatctggctg gagaggaagc 900
cagtgcgaag aagcttgtgc ccttggtcat ttggggctg attgccgact ccagtgccag 960
tgtcagaatg gtggcacttg tgaccggttc agtggttgtg tctgccccctc tgggtggcat 1020
30 ggagtgcact gtgagaagtc agaccggatc ccccagatcc tcaacatggc ctcagaactg 1080
gagttcaact tagagacgat gccccggatc aactgtgcag ctgcagggaa ccccttcccc 1140
gtgcggggca gcatagagct acgcaagcca gacggcactg tgctcctgtc caccaaggcc 1200
attgtggagc cagagaagac cacagctgag ttcgagggtg cccgcttggg tcttgccgag 1260
agtgggttct gggagtgcg tgtgtccaca tctggcggcc aagacagccg gcgcttcaag 1320
35 gtcaatgtga aagtgcctcc cgtgcccctg gctgcacctc ggctcctgac caagcagagc 1380
cgccagcttg tggctctccc gctggtctcg ttctctgggg atggacctat ctccactgtc 1440
cgcttgcact accggcccca ggacagtacc atggactggt cgaccattgt ggtggacccc 1500
agtgagaacg tgacgttaat gaacctgagg ccaaagacag gatacagtgt tctgtgtcag 1560
ctgagccggc caggggaagg gcttgggggg cctccaccct catgaccaca 1620
40 gactgtcctg agcctttgtt gcagccgtgg ttggagggct ggcattgtga aggcactgac 1680
cggctgcgag tgagctggtc cttgcccttg gtgccggggc cactggtggg cgacggttct 1740
ctgctgcgcc tgtgggacgg gacacggggg caggagcggc gggagaacgt ctcatcccc 1800
caggcccgca ctgccctcct gacgggactc acgctggca cccactacca gctggatgtg 1860
cagctctacc actgcacct cctgggcccc gctcgcctcc ctgcacacgt gcttctgccc 1920
45 cccagtgggc ctccagcccc ccgacacctc cacgcccagg cctctcaga ctccgagatc 1980
cagctgacat ggaagcacc ggaggtctct cctgggcca tatccaagta cgttgtggag 2040
gtgcaggtgg ctgggggtgc aggagaccca ctgtggatag acgtggacag gcctgaggag 2100
acaagcacca tcatccgtgg cctcaacgcc agcacgcgct acctcttcg catgccccg 2160
50 agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaag agtccacctc gggcaacggg 2220
ctgcaggctg agggcccagt ccaagagagc cgggcagctg aagagggcct ggatcagcag 2280
ctgatcctgg cgggtgtggg ctccgtgtct gccacctgcc tcaccatcct ggctgccctt 2340
ttaaccctgg tgtgcatccg cagaagctgc ctgcatcgga gacgcacctt cacttaccag 2400
tcaggctcgg gcgaggagac catcctgcag ttcagctcag ggaccttgac acttaccgg 2460
55 cggccaaaac tgcagcccga gccccctgag taccagtgct tagagtggga ggacatcacc 2520
tttgaggacc tcatcgggga ggggaacttc ggccagggtca tccgggcat gatcaagaag 2580
gacgggctga agatgaacgc agccatcaaa atgttgaaa agtatgcctc tgaaaatgac 2640
catcgtgact ttgcgggaga actggaagtt ctgtgcaaat tggggcatca ccccaacatc 2700
atcaacctcc tgggggcctg taagaaccga ggttacttgt atatcgctat tgaatatgcc 2760
60 ccctacggga acctgctaga ttttctgcgg aaaagccggg tcctagagac tgaccagct 2820
tttgctcgag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggcagctgct gcgtttcgcc 2880
agtgatgcgg ccaatggcat gcagtacct agtgagaagc agttcatcca cagggacctg 2940
gctgcccgga atgtgctggt cggagagaac ctggcctcca agattgcaga ctctcgccct 3000

5 tctcggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060
 gccattgagt ccttgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtcctttgga 3120
 gtccttcttt gggagatagt gagccttggg ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180
 gagctctatg aaaagctgcc ccagggtac cgcattggag agcctcgaaa ctgtgacgat 3240
 gaagtgtacg agctgatgag tcagtgctgg cgggaccgtc cctatgagcg accccctttt 3300
 gccagattg cgtacagct aggcgcgatg ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360
 tcgctgtttg agaacttcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggcctga 3417

10 <210> 9
 <211> 3375
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> TEK
 <310> L06139

20 <400> 9
 atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctcctttc tggaaactgtg 60
 gaagggtgcca tggacttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120
 tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc ccccatgagc ccatcaccat aggaaggagc 180
 tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat ccgctggaag ttactcaaga tgtgaccaga 240
 25 gaatgggcta aaaaagtgtt ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tgggtgcttat 300
 ttctgtgaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaacctgaa gatgcgtcaa 360
 caagcttctt tctaccagc tactttaact atgactgtgg acaagggaga taacgtgaac 420
 atatctttca aaaagggtatt gattaaagaa gaagatgcag tgatttaca aaatggttcc 480
 ttcattccatt cagtgcctcg gcattgaagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540
 gctcagcccc aggatgctgg agtgactcgc gccaggata taggaggaaa cctcttcacc 600
 30 tcggccttca ccaggctgat agtccggaga tgtgaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660
 aaccatctct gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720
 atttgccctc ctgggtttat ggggaaggag tgtgagaagg cttgtgaact gcacacgttt 780
 ggcagaactt gtaagaaaag gtgcagtggg caagagggat gcaagtctta tgtgttctgt 840
 ctccttgacc cctatgggtg ttcctgtgcc acaggctgga aggtctgca gtgcaatgaa 900
 35 gcattgccacc ctgggtttta cgggccagat tgaagctta ggtgcagctg gatggcagg gctccagtgt 1020
 gagatgtgtg atcgcttcca aggatgtctc tgcctccag gatggcagg gctccagtgt 1080
 gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatagtgg atttgccaga tcatatagaa 1140
 gtaaacagtg gtaaatttaa tccattttgc aaagcttctg gctggccgct acctactaat 1200
 40 gaagaaatga ccttggtgaa gccggatggg acagtgtctc atccaaaaga ctttaacct 1260
 acggatcatt tctcagtagc catattcacc atccaccgga tctcccccc tgactcagga 1320
 gtttgggtct gcagtgtgaa cacagtggct gggatgggtg aaaagccctt caacatttct 1380
 gttaaagtcc ttccaaagcc cctgaatgcc ccaaacgtga ttgacactgg acataacttt 1440
 gctgtcatca acatcagctc tgagccttac tttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1500
 45 atttctatata aaccggttaa tcaattgag gcttggcaac atattcaagt gacaaatgag 1560
 attgttacac tcaactattt ggaacctcgg acagaatatg aactctgtgt gcaactgggtc 1620
 cgtcgtggag aggttgggga agggcatcct ggacctgtga gacgtctcac aacagcttct 1680
 atcgagctcc ctctccaaag aggtctaaat ctctgccta aaagtcagac cactctaaat 1740
 ttgacctggc aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatgttga agtggagaga 1800
 50 aggtctgtgc aaaaaagtga tcagcagaat attaaagttc caggcaactt gacttcggtg 1860
 ctacttaaca acttacatcc caggagcagc tacgtgggtc gagctagagt caacaccaag 1920
 gccagggggg aatggagtga agatctcact gcttggacct ttagtgacat tcttctcct 1980
 caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttggaca 2040
 atattggatg gctattctat ttcttctat actatccgtt acaagggttca aggcaagaat 2100
 55 gaagaccagc acgttgatgt gaagataaag aatggcaccac tcattcagta tcagctcaag 2160
 ggcttagagc ctgaaacagc ataccaggtg gacatttttg cagagaacaa catagggtca 2220
 agcaaccagc ccttttctca tgaactgggt accctccagc aatctcaagc accagcggac 2280
 ctcgaggggg ggaagatgct gcttatagcc atccttggct ctgctggaat gacctgcctg 2340
 actgtgctgt tggcctttct gatcatattg caattgaaga gggcaaatgt gcaaggaga 2400
 atggcccaag cttccaaaaa cgtgagggaa gaccagctg tgcagttcaa ctcaaggact 2460
 60 ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgcttgac 2520
 tggaaatgaca tcaaatttca agatgtgatt ggggagggca attttggcca agttcttaag 2580
 gcgcgcacat agaaggatgg gttacggatg gatgtgcca tcaaaaagaat gaaagaatat

5 gcttccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttggg 2640
 caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
 gccattgagt acgcgcccc a tggaaacctt ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760
 gagacggacc cagcatttgc cattgccaat agcacccggt ccacactgtc ctcccagcag 2820
 10 ctccttcact tcgctgccga cgtggcccg ggcatggact acttgagcca aaaacagttt 2880
 atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttgggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
 gcagattttg gattgtccc aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000
 ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgat 3060
 gtatggctct atgggtgtgt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120
 15 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180
 ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcggga gaagccttat 3240
 gagaggccat catttgccca gatattgggt tccttaaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300
 acctacgtga ataccacgct ttatgagaag tttacttatg caggaattga ctgttctgct 3360
 gaagaagcgg cctag 3375

<210> 10
 <211> 2409
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <300>
 <300>
 25 <302> beta5 integrin
 <310> X53002
 <400> 10
 30 ncbnncvrra tgccgcgggc cccggcgccg ctgtacgect gcttctgagg gctctgcgcg 60
 ctcttgcgcc ggctcgcagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120
 gaatgtctgc taatccacc aaaatgtgcc tgggtctcca aagaggactt cggaagccca 180
 cgggtccatca cctctcggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggagggt 240
 gagatagaga gccacggcag cagcttccat gtcttgagg gcttgcctt cagcagcaag 300
 35 ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
 ctccggcccg gtgacaagac cacctccag ctacagggtt gccagggtga ggactatcct 420
 gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
 cggagcctgg gcaccaaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa cttccgggtt 540
 ggatttgggt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgaggtag 600
 40 cagaccaatc cgtgcattgg ttacaagtgt tttccaaatt gcgtcccttc ctttgggttc 660
 cgccatctgc tgccctctac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaaacag 720
 aggggtgtccc ggaaccgaga tgcccttgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780
 gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaag gatgactgct atttgcgtgt gttcacaaca 840
 gatgatgtgc cccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctgggtga gccacacgat 900
 45 ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960
 tcccttgctt tgcttgagga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgcagtg 1020
 acaaaaaacc attatatgct gtacaagaat tttacagccc tgatacctgg aacaacgggtg 1080
 gagatttttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140
 atccgggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
 actgctacct gccaatgg ggtatcctat cctggtcaga ggaagtgtga gggctctgaag 1260
 50 attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320
 acggagcatg tgtttgccct gcggccggtg ggattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
 acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc caggtgcaac 1440
 gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgcagcc ccggtacct gggcaccagg 1500
 55 tgcagtgccc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccc ggaggcagag 1560
 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtct ctgcttcgag 1620
 agcagttttg gcaagatcta tgggcctttc tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgcagg 1680
 aacaaggag tctctgtctc aggccatggc gagtgtcact gcggggaatg caagtgccat 1740
 60 gcaggttaca ctggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800
 gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtgcc atgcagcagg 1860
 ccgggggacct ttggggagat gtgtgagaag tgccccacct gcccggtatg atgcagcacc 1920
 aagagagatt gcgtcagtg cctgtgtctc cactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980
 cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

gaggctgtgc tatgtttcta caaaaccgcc aaggactgcg tcatgatgtt cacctatgtg 2100
 gagctcccca gtgggaagtc caacctgacc gtcctcaggg agccagagtg tggaaacacc 2160
 cccaacgcca tgaccatcct cctggctgtg gtcggtagca tcctccttgt tgggcttgca 2220
 ctcttggtcta tctggaagct gcttgtcacc atccacgacc ggaggaggtt tgcaaaagttt 2280
 5 cagagcgagc gatccagggc ccgctatgaa atggcttcaa atccattata cagaaagcct 2340
 atctccacgc aactgtgga cttcaccttc aacaagttca acaaatccta caatggcact 2400
 gtggactga 2409

10 <210> 11
 <211> 2367
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> beta3 integrin
 <310> NM000212

<400> 11

20 atgcgagcgc ggccgcggcc cgggcgctc tgggcgactg tgctggcgtt gggggcgctg 60
 gcgggcgttg gcgtaggagg gcccaacatc tgtaccacgc gaggtgtgag ctccctgccag 120
 cagtgcctgg ctgtgagccc catgtgtgcc tgggtgctctg atgaggccct gcctctgggc 180
 tcacctgctg gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata actgtgcccc agaatccatc 240
 gagttcccag tgagtggagg ccgagtacta gaggacaggg ccctcagcga caagggtctt 300
 25 ggagacagct ccaggtcac tcaagtcagt cccagagga ttgactccg gctccggcca 360
 gatgattcga agaatttctc catccaagtg cggcaggtgg aggattaccc tgtggacatc 420
 tactacttga tggacctgtc ttactccatg aaggatgatc tgtggagcat ccagaacctg 480
 ggtaccaagc tggccacca gatgcgaaag ctaccagta acctgcggat tggcttcggg 540
 gcatttgtgg acaagcctgt gtcaccatac atgtatatct cccaccaga ggccctcgaa 600
 30 aaccctgtct atgatatgaa gaccacctgc ttgccatgt ttggctacaa acacgtgctg 660
 acgctaaactg accaggtgac ccgcttcaat gaggaagtga agaagcagag tgtgtcacgg 720
 aaccgagatg cccagagagg tggctttgat gccatcatgc aggctacagt ctgtgatgaa 780
 aagattggct ggaggaatga tgcattccac ttgctgggtg ttaccactga tgccaagact 840
 catatagcat tggacggaag gctggcaggg attgtccag ctaatgacgg gcagtgtcat 900
 35 gttggtagtg acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg attatccctc tttggggctg 960
 atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgatct ttgcagtgc tgaaaatgta 1020
 gtcaatctct atcagaacta tagtgagctc atcccagga ccacagttgg ggttctgtcc 1080
 atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgatgctt atgggaaaat ccgttctaaa 1140
 gtagagctgg aagtgcgtga cctccctgaa gagttgtctc tatccttcaa tgccacctgc 1200
 40 ctcaacaatg aggtcatccc tggcctcaag tcttgatagg gactcaagat tggagacacg 1260
 gtgagcttca gcattgaggc caaggtgcga ggctgtcccc aggagaagga gaagtccttt 1320
 accataaagc ccgtgggctt caaggacagc ctgacgtcc aggtcacctt tgattgtgac 1380
 tgtgcctgcc aggcccaagc tgaacctaat agccatcgct gcaacaatgg caatgggacc 1440
 tttgagtgtg gggatgtccg ttgtgggcct ggctggctgg gateccagtg tgagtgtca 1500
 45 gaggaggact atcgcccttc ccagcaggac gaatgcagcc cccgggaggg tcagcccgtc 1560
 tgcagccagc ggggcgagtg cctctgtggt caatgtgtct gccacagcag tgactttggc 1620
 aagatcacgg gcaagtactg cgagtgtgac gacttctcct gtgtccgcta caagggggag 1680
 atgtgctcag gccatggcca gtgcagctgt ggggactgcc tgtgtgactc cgactggacc 1740
 ggctactact gcaactgtac cacgcgtact gacacctgca tgtccagcaa tgggctgctg 1800
 50 tgcagcggcc gcggcaagtg tgaatgtggc agctgtgtct gtatccagcc gggctcctat 1860
 ggggacacct gtgagaagtg cccacctgac ccagatgcct gcacctttaa gaaagaatgt 1920
 gtggagtgtg agaagtttga cgggagccc tacatgaccg aaaataacctg caaccgttac 1980
 tgccgtgacg agattgagtc agtgaaagag ctggcaagga tgcagtgaat 2040
 tgtacctata agaatgagga tgactgtgtc gtcagattcc agtactatga agattctagt 2100
 55 ggaaagtcca tcctgtatgt ggtagaagag ccagagtgtc ccaagggccc tgacatcctg 2160
 gtggtctctg tctcagtgat gggggccatt ctgctcattg gccttgccgc cctgctcatc 2220
 tggaaactcc tcataccat ccacgaccga aaagaattcg ctaaatttga ggaagaacgc 2280
 gccagcgcaa aatgggacac agccaacaac ccactgtata aagaggccac gtctaccttc 2340
 accaatatca cgtaccgggg cacttaa 2367

60 <210> 12

<211> 3147
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> alpha v intergrin
<310> NM0022210

<400> 12
10 atggctttttc cgcccgccgcg acggctgcgc ctcgggtcccc ggggcctccc gctttcttctc 60
tcgggactcc tgctacctct gtgccgcgcc ttcaacctag acgtggacag tcctgcccag 120
tactctggcc ccgagggag ttacttcggc ttcccgctgg atttcttcgt gccacgccc 180
tcttcccgga tgtttctctc cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240
gtggaaggag ggcaggtcct caaatgtgac tggctctcta cccgcccgtg ccagccaatt 300
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaaaggat atccattgga atttaagtcc 360
catcagtggt ttggagcatc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctgttggaac atgctttctt 480
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccattgtagat cacaagatat tgatgctgat 540
ggacagggat tttgtcaagg aggatcagc attgatttta cttaaagctga cagagtactt 600
20 cttggtggtc ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta tttcggatca agtggcagaa 660
atcgtatcta aatacgacct caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgtcggagat 780
ttcaatgggt atggcataga tgactttggt tcaggagttc caagagcagc aaggactttg 840
ggaatgggtt atatttatga tgggaagaac atgtcctcct tatacaattt tactggcgag 900
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcggt gctctgatgg caaactocaa 1020
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080
ctgaatggat ttgaggtctt tgcacgggtt ggcagtgcga tagctccttt gggagatctg 1140
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200
30 ggaattgttt atatcttcaa tggaaagatc acaggcttga acgcagtcct atctcaaata 1260
cttgaaagggc agtgggctgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggttagat 1380
cgagctatct tatacagggc cagaccagt ttactgttaa atgctggctc tgaagtgtac 1440
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgcactgc ctggaacagc tctcaaagtt 1500
35 tcctgtttta atgttaggtt ctgcttaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560
cttaatttcc aggtggaact tcttttggat aaactcaagc aaaagggagc aattcgacga 1620
gcactgtttc tctacagcag gtccccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680
ggactgatgc agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcgggttg attatagaac agctgctgat 1800
40 acaacaggct tgcaaccat tcttaaccag ttcacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920
gatagtgate aaaagaagat ctatatggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980
gctcagaatc aaggagaagg tgcctacgaa gctgagctca tcgtttccat tccactgcag 2040
gctgatttca tcgggggtgt ccgaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100
45 aagacagaaa accaaactcg ccaggtggta tgtgacctg gaaacccaat gaaggctgga 2160
actcaactct tagctggtct tcgtttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220
gtgaaatttg acttacaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag cccagttgta 2280
tctcacaag ttgatcttgc tgttttagct gcagtggaga taagaggagt ctcgagtcct 2340
gatcatatct ttcttccgat tccaaactgg gacgacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400
50 gatgtggggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatggtcc aagttcattc 2460
agcaaggcaa tgctccatct tcagtggcct tacaatatata ataataacac tctgttgtat 2520
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaacctt 2580
ttggaattta agatctcatc tttgcaaaaga atgacacggg tgccggggcaa 2640
ggtagcgagg accatctcat cactaaagcg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700
55 actttgggtt gtggagtgc tcagtgttg aagattgtct gccaaagtgg gagattagac 2760
agaggaaaga gtgcaatctt gtacgtaaag tcattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820
aaagaaaatc agaatcttcc aattgaggat aatcacaact ccacattggg taccataat 2880
tttccttata agaactctcc aattgaggat cctgtgcttg tgtgggtgat cattttagca 3000
60 gttctagcag gattgttgct actggtgtt ttggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120
aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

<210> 13
 <211> 402
 5 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
 10 <310> AF000177

 <400> 13
 atgaactata tgccctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcactttggtt 60
 ctgcttcgag atggaaggac acttatagggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
 15 ttagtgtctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
 cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggtcctac taggagaaaat agacttggaa 240
 aaggagagtg acacacccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
 gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
 20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402

 <210> 14
 <211> 1923
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> c-myb
 <310> NM005375
 30
 <400> 14
 atggcccgaa gaccccgga cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60
 atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
 acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180
 35 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
 cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaaa agaagaagat 300
 cagagagtga tagagcttgt acagaaatac ggcccgaaac gttggtctgt tattgccaaag 360
 cacttaaaag ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
 gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttattttacca ggcacacaag 480
 40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
 atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cggaaaggctg aacaggaagg ttatctgcag 600
 gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660
 atgggttttg ctcaggctcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gccactggt 720
 aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcattgttcca 780
 45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
 cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaaagc gaataaagga attagaattg 900
 ctctaatgt caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
 acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccg accacaccag acctcatgga 1020
 gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
 50 cctggctccc tacctgaaga aagcgctctg ccagcaaggc gcatgatcgt ccaccagggc 1140
 accattctgg ataattgttaa gaacctctta gaatttgcag aaacactcca atttatagat 1200
 tctttcttaa acacttcag taacctgaa aactcagact tggaaatgcc tcttttaact 1260
 tccacccccc tcatttgtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320
 gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccccag ctatcaaaag gtcaattcta 1380
 55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440
 tacggctccc tgaagatgct acctcagaca ccctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500
 gtgatcaaac aggaatctga tgaactgtga tttgtgtctg agtttcaaga aaatggacca 1560
 cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gttactccaa ctgataaaac aggaacttc 1620
 ttctgtcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
 60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agctccgttt taatggcacc agcatcagaa 1740
 gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acaggtccct ggcgagcccc 1800
 ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcatcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatcttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccgagc gctgggtcatg 1920
tga 1923

5 <210> 15
<211> 544
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> c-myc
<310> J00120

<400> 15
15 gacccccgag ctgtgctgct cgcggcgccg accgcggggc cccggcgctc cctgggtccc 60
ctcctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatcgcgct gagtataaaa gccggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
cagcgagagg cagagggagc gagcgggcgg ccggctaggg tggagagacc gggcgagcag 240
agctgcgctg cgggcgtcct gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttcgcctctg 300
20 gccagccct cccgctgac cccagccag cggctcgcaa ccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgccat agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacacc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacgcgggg aggcattctt gccatttgg ggacacttcc ccgccgctgc 480
caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540
gtag 544

25 <210> 16
<211> 618
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A1
<310> NM004428

35 <400> 16
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60
cacaccgtct tctggaacag ttcaaatccc aagttccgga atgaggacta caccatacat 120
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180
40 gacgctgcca tggagcagta catactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcaccc ggcccagtgc caagcatggc 300
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacct tcaccctggg caaggagtgc 360
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgctgc 420
ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtctcaggc ccatgtcaat 480
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggc 540
cacagtgcctg cccacgcct cttcccaact gcctggactg tgctgctcct tccacttctg 600
ctgctgcaaa ccccgtag 618

50 <210> 17
<211> 642
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <400> 17
atggcgcccg cgcagcgccc gctgctcccg ctgctgctcc tgctgttacc gctgcgcgag 60
cgcccttctg cgcgcgcgga ggacgcgcgc cgcgcgaact cggacgcta cgccgtctac 120
tggaaaccgca gcaacccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
gtggaggtga gcatcaatga ctactggag atctactgcc cgactatagg ggcgcgcgctg 240
60 ccgcgcgccc agcgcagtgga gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
tcctgcgacc accgcagcg cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgccttctc cctgggcttc 420

5 gagttccggc cgggccacga gtattactac atctctgcc a cgcctcccaa tgctgtggac 480
cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggtg cgcctcttc 600
ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642

10 <210> 18
<211> 717
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15 <300>
<302> ephrin-A3
<310> XM001787

20 <400> 18
atggcggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
ctggcccaag ggcccgagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgactg gaacagctcc 120
aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcagggtga acgtgaacga ctatctggat 180
atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggccccga 240
ggcgggggcag agcagtacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300
gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtg aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
aagttctcgg agaagttcca gcgctacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420
ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
25 atgaagggtg tcgtctgctg cgcctccaca tcgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
ctccccaggt tcacatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
gagaaccctc aggtgcccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
cacctgcccc tggccgtggg catcgcttc ttcctcatga cgttcttgge ctcctag 717

30 <210> 19
<211> 606
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35 <300>
<302> ephrin-A3
<310> XM001784

40 <400> 19
atgcggctgc tgcccctgct gcgactgtc ctctgggccc cgttcctcgg ctccccctctg 60
cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaaccc caggttgctt 120
cgaggagacg ccgtggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
tacgaaggcc caggggcccc tgaggggccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
45 ccaggctatg agtcctgcca ggcagaggcc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccac tccagagagt 420
tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
gcccacctcg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
50 cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttcgtct tctgcgaatt 600
ctgtga 606

55 <210> 20
<211> 687
<212> DNA
<213> Homo sapiens

60 <300>
<302> ephrin-A5
<310> NM001962

<400> 20
 atgttgcaagc tggagatggt gacgctgggtg tttctgggtgc tctggatgtg tgtgttcagc 60
 caggaccggg gctccaaggc cgtcgccgac cgctacgctg tctactggaa cagcagcaac 120
 cccagattcc agagggtgga ctaccatatt gatgtctgta tcaatgacta cctggatggt 180
 5 tttctgccctc actatgagga ctccgtccca gaagataaga ctgagcgcta tgtcctctac 240
 atgggtgaact ttgatggcta cagtgcctgc gaccacactt ccaaagggtt caagagatgg 300
 gaatgtaacc ggccctcactc tccaaatgga ccgctgaagt tctctgaaaa attccagctc 360
 ttcactccct tttctctagg atttgaattc aggccaggcc gagaatattt ctacatctcc 420
 tctgcaatcc cagataatgg aagaagggtcc tgtctaaagc tcaaagtctt tgtgagacca 480
 10 acaaatagct gtatgaaaac tatagggtgt catgatcgtg ttttcgatgt taacgacaaa 540
 gtagaaaatt cattagaacc agcagatgac accgtacatg agtcagccga gccatcccg 600
 ggcgagaacg cggcacaac accaaggata cccagccgc ttttggaat cctactgttc 660
 ctcttgccga tgcttttgac attatag 687

15
 <210> 21
 <211> 2955
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20
 <400> 21
 atggccctgg attatctact actgctcctc ctggcatccg cagtggctgc gatggaagaa 60
 acgttaatgg acaccagaac ggctactgca gagctgggct ggacggccaa tcctgcgtcc 120
 ggggtgggaag aagtcagtggt ctacgatgaa aacctgaaca ccatccgcac ctaccaggtg 180
 25 tgcaatgtct tcgagcccaa ccagaacaat tggctgctca ccaccttcat caaccggcgg 240
 gggggcccatc gcatctacac agagatgcgc ttcactgtga gagactgcag cagcctccct 300
 aatgtccag gatcctgcaa ggagaccttc aacttgattt actatgagac tgactctgtc 360
 attgccacca agaagtcagc cttctgggtc gaggccctcc acctcaaagt agacaccatt 420
 gctgcagatg agagcttctc ccagggtggac ttggggggaa ggctgatgaa ggtaaacaca 480
 30 gaagtcagga gctttgggac tcttactcgg aatggttttt acctcgcttt tcaggattat 540
 ggagcctgta tgtctcttct ttctgtccgt gtcttcttca aaaagtgtcc cagcattgtg 600
 caaaattttg cagtgtttcc agagactatg acaggggcag agagcacatc tctgggtgatt 660
 gctcggggca catgcatacc caacgcagag gaagtggacg tgcccatcaa actctactgc 720
 aacggggatg ggggaatggat ggtgcctatt gggcgatgca cctgcaagcc tggctatgag 780
 35 cctgagaaca gcgtggcatg caaggcttgc cctgcaggga cattcaaggc cagccaggaa 840
 gctgaaggct gctcccactg cccctccaac agccgctccc ctgcagaggc gtctcccac 900
 tgcacctgtc ggaccggtta ttaccgagcg gactttgacc ctccagaagt ggcattgcat 960
 agcgtcccat caggtcccg caatgttatc tccatcgtea atgagacgtc catcattctg 1020
 gagtggcacc ctccaaggga gacaggtggg cgggatgatg tgacctacaa catcatctgc 1080
 40 aaaaagtgcg gggcagaccg ccggagctgc tcccgtgtg acgacaatgt ggagtttgtg 1140
 cccaggcagc tgggcttgac ggagtgcgc gtctccatca gcagcctgtg ggccacacc 1200
 cctacacct ttgacatcca ggccatcaat ggagcttcca gcaagagtcc cttccccca 1260
 cagcacgtct ctgtcaacat caccacaac cctccaccgt tcccatcatg 1320
 caccaagtca gtgccactat gaggagcatc acctgtcat ggccacagcc ggagcagccc 1380
 45 aatggcatca tcctggacta tgagatccgg tactatgaga aggaacacaa tgagttcaac 1440
 tcctccatgg ccaggagtcg gaccaacaca gcaaggattg atgggctgcg gcctggcatg 1500
 gtatatgtgg tacaggtgcg tgcccgcact gttgctgggt acggcaagtt cagtggcaag 1560
 atgtgcttcc agactctgac tgacgatgat tacaagtcag agctgaggga gcagctgcc 1620
 ctgattgtct gctcggcagc ggccgggggtc gtgttcgttg tgtccttggg ggccatctct 1680
 50 atcgtctgta gcaggaacg ggcttatagc aaagaggctg tgtacagcga taagctccag 1740
 cattacagca caggccgagg ctccccaggg atgaagatct acattgaccc cttcacttat 1800
 gaggatccca acgaagctgt ccgggagttt gccaaaggaga ttgatgtatc ttttgtgaaa 1860
 attgaagagg tcatcgagc aggggagttt ggagaagtgt acaaggggcg tttgaaactg 1920
 ccaggcaaga gggaaatcta cgtggccatc aagacctga aggcagggtg ctcggaag 1980
 55 cagcgtcggg actttctgag tgaggcgagc atcatgggac agttcgacca tcctaacatc 2040
 attcgccctg aggggtgtgt caccaagagt cggcctgtca tgatcatcac agagttcatg 2100
 gagaatgggt cattggattc tttcctcagg caaaatgacg ggcagttcac cgtgatccag 2160
 cttgtgggta tgcctagggg catcgctgct ctaggaacatt ctgggtcaaca gtaacctggg 2280
 gtgcacccgg acctggctgc taggaacatt ctgggtcaaca gtaacctggg 2280
 60 tccgactttg gcctctcccg ctacctccag gatgacacct cagatcccac ctacaccagc 2340
 tccttgggag ggaagatccc tgtgagatgg acagctccag aggccatcgc ctaccgcaag 2400
 ttcacttcag ccagcgacgt ttggagctat gggatcgtca tgtgggaagt catgtcattt 2460

ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520
 taccggctgc ccccacccat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580
 tggcagaagg accggaacag ccggccccgg tttggcgaga ttgtcaacac cctagataag 2640
 atgatccgga acccggaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgccgt gccttcccag 2700
 5 cccctgctcg accgtcccat cccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760
 agcgccatca aaatgggtcca gtacagggac agcttctcca ctgctggctt cacctccctc 2820
 cagctgggtca cccagatgac atcagaagac ctcttgagaa taggcatcac cttggcaggc 2880
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtccacca 2940
 acggcaatgg catga 2955

10

<210> 22

<211> 3168

<212> DNA

15

<213> Homo sapiens

<400> 22

atggctctgc ggaggctggg ggccgcgctg ctgctgctgc cgctgctcgc cggcgtggaa 60
 gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggt gcatcctcca 120
 20 tcagggtggg aagaggtgag tggctacgat gagaacatga acacgatccg cacgtaccag 180
 gtgtgcaacg tgtttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagtt tatccggcgc 240
 cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300
 cccagcgtgc ctggctcctg caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360
 gactcggcca ccaagacctt ccccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420
 25 attgcaagccg acgagagctt ctcccagggtg gacctgggtg gccgcgtcat gaaaatcaac 480
 accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc cttccaggac 540
 tatggcggct gcatgtccct catcgccgtg cgtgtcttct accgcaagtg cccccgcatc 600
 atccagaatg gcgccatctt ccaggaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgctgggtg 660
 gctgcccggg gcagctgcat cgccaatgog gaagaggtgg atgtacccat caagctctac 720
 30 tgtaacgggg acggcgagtg gctggtgccc atcgggcgct gcatgtgcaa agcaggtctc 780
 gaggcggttg agaatggcac cgtctgccga ggttgtccat ctgggacttt caaggccaac 840
 caaggggatg aggcctgtac ccactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaagggggc 900
 accaactgtg tctgccgcaa tggctactac agagcagacc tggacccctt ggacatgccc 960
 tgcacaacca tccccctcgc gccccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gacctcctc 1020
 35 atgctggagt ggacccctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080
 atctgcaaga gctgtggctc gggccggggg gcctgcaccc gctgcgggga caatgtacag 1140
 tacgaccac gccagctagg cctgaccgag ccacgcattt acatcagtga cctgctggcc 1200
 cacaccagt acaccttcca gatccaggt gtgaacggcg ttactgacca gagcccttc 1260
 tcgcctcagt tcgcctctgt gaacatcac accaaccagg cagctccatc ggagctgtcc 1320
 40 atcatgcatc aggtgagccg caccgtggac agcattaccc tgtcgtggtc ccagcagac 1380
 cagcccaatg gcgtgatcct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gctcagttag 1440
 tacaacgcca cagccataaa aagccccacc aacacggtea ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500
 ggcgccatct atgtcttcca ggtgcgggca cgcaccgtgg caggctacgg gcgctacagc 1560
 ggcaagatgt acttccagac catgacagaa gccgagtacc agacaagcat ccaggagaag 1620
 45 ttgccactca tcatcggtc ctcgccgct ggctgtgtct tctcatttgc tgtggttgtc 1680
 atcgccatcg tgtgtaacag acgggggttt gagcgtgctg actcggagta cacggacaag 1740
 ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgatcctttc 1800
 acctacgag accccaacga ggcagtgcgg gagtttgcca aggaaattga catctcctgt 1860
 gtcaaaattg agcaggtgat cggagcaggg gaggttggcg aggtctgcag tggccacctg 1920
 50 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgctcaagtc gggctacacg 1980
 gagaagcagc gccgggactt cctgagcgaa gcctccatca tgggcccagtt cgaccatccc 2040
 aacgtcatcc acctggaggg tgtcgtgacc aagagcacac ctgtgatgat catcaccgag 2100
 ttcatggaga atggctccct ggactccttt ctccggcaaa acgatgggca gttcacagt 2160
 atccagctgg tgggcatgct tcggggcatc gcagctggca tgaagtacct ggcagacatg 2220
 55 aactatgttc accgtgacct ggctgccccg aacatcctcg tcaacagcaa cctggctctg 2280
 aaggtgtcgg actttgggct ctacagcttt ctgaggagc atacctcaga cccccctac 2340
 accagtgcct tgggcggaaa gatccccatc cgctggacag ccccggaagc catccagtac 2400
 cggaaagtca cctcgccag tgatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggaggtatg 2460
 tectatgggg agcggcccta ctgggacatg accaaccagg atgtaataa tgccattgag 2520
 60 caggactatc ggctgccacc gcccatggac tgcccagagc ccctgcacca actcatgctg 2580
 gactgttggc agaaggaccg caaccaccgg cccaagtctg gccaaattgt caacacgcta 2640
 gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cggccctctc ctctggcatc 2700

5 aacctgcccgc tgetggaccg cacgatcccc gactacacca gctttaacac ggtggacgag 2760
 tggctggagg ccatcaagat ggggcagtag aaggagagct tcgccaatgc cggcttcacc 2820
 tcccttgacg tcgtgtctca gatgatgatg gaggacattc tccgggttgg ggtcactttg 2880
 gctggccacc agaaaaaaat cctgaacagt atccaggtag tgcgggcgca gatgaaccag 2940
 attcagttctg tggagggcca gccactcgcc aggaggccac gggccacggg aagaaccaag 3000
 cgggtgccagc cacgagacgt caccaagaaa acatgcaact caaacgacgg aaaaaaaaag 3060
 ggaatgggaa aaaagaaaac agatcctggg agggggcggg aaatacaagg aatatTTTTT 3120
 aaagaggatt ctcataagga aagcaatgac tgttcttgcg ggggataa 3168

10 <210> 23
 <211> 2997
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <400> 23
 atggccagag cccgcccgcg gccgcccgcg tcgcccgcgc cggggcttct gccgtgctc 60
 cctccgctgc tgetgctgcc gctgctgctg ctgcccgcgc gctgcccggc gctggaagag 120
 accctcatgg acacaaaatg ggtaacatct gagttggcgt ggacatctca tccagaaagt 180
 20 ggggtgggaag aggtgagtag ctacgtagat gccatgaatc ccatccgcac ataccaggtag 240
 tgtaatgtgc gcgagtagag ccagaacaac tggcttcgca cgggggttcat ctggcggcgg 300
 gatgtgcagc ggggtctacgt ggagctcaag ttactgtgct gtgactgcaa cagcatcccc 360
 aacatccccg gctcctgcaa ggagaccttc aacctcttct actacgaggg tgacagcgat 420
 gtggcctcag cctcctcccc ctcttgtagt gagaaccctt acgtgaaagt ggacaccatt 480
 25 gcacccgatg agagcttctc gccgctggat gccggccgtg tcaacaccaa ggtgcgcagc 540
 tttggggccac ttccaaggc tggcttctac ctggccttcc aggaccaggg cgcctgcatg 600
 tcgctcatct ccgtgcgcgc ctctacaag aagtgtgcat ccaccaccgc aggcttcgca 660
 ctcttccccg agaccctcac tggggcggag ccaacctcgc tggtcattgc tctggcacc 720
 tgcattcccta acgctgtgga ggtgtcgggt ccactcaagc tctactgcaa cggcgatggg 780
 30 gagtggatgg tgctgtggg tgcctgcacc tgtgccaccg gccatgagcc agctgccaag 840
 gagtcccagt gccgcccctg tccccctggg agctacaagg cgaagcaggg agaggggccc 900
 tgcctcccat gtcccccaa cagccgtacc acctccccag ccgccagcat ctgacctgc 960
 cacaataact tctaccgtgc agactcggac tctgcccaga gtgcctgtac caccgtgcca 1020
 tctccacccc gaggtgtgat ctccaatgtg aatgaaacct cactgatcct cgagtggagt 1080
 35 gagccccggg acctgggtgt cgggatgac ctctgttaca atgtcatctg caagaagtgc 1140
 catggggctg gaggggcctc agcctgctca cgctgtgatg acaacgtgga gtttgtgctt 1200
 cggcagctgg gcctgtcggg gcccccgggt caccaccagg atctgtctgg ccacacgcgc 1260
 tacacctttg aggtgcaggc ggtcaacggg gtctcgggca agagccctct gccgcctcgt 1320
 40 tatcgcccg tgaatcac cacaaccag gctgcccgt ctgaagtgcc cacatacgc 1380
 ctgcacagca gctcaggcag cagcctcacc ctatcctggg caccocccaga ggggcccac 1440
 ggagtcattc tggactacga gatgaagtac tttgagaaga gcgagggcat cgcctccaca 1500
 gtgaccagcc agatgaactc cgtgcagctg gacgggcttc ggctgacgc ccgctatgtg 1560
 gtccaggtcc gtgccgcac agtagctggc tatgggcagt acagccgcgc tgccgagttt 1620
 gagaccacaa gtgagagagg ctctggggcc cagcagctcc aggagcagct tcccctcatt 1680
 45 gtgggctccg ctacagctgg gcttgtcttc gtggtggctg tcgtggtcat cgctatcgtc 1740
 tgcctcagga agcagcgaca cggctctgat tcggagtaca cggagaagct gcagcagtag 1800
 attgtcctct gaatgaaggt ttatattgac ccttttacct acgaggaccc taatgaggct 1860
 gttcgggagt ttgccaagga gatcgacgtg tctgctgca agatcgagga ggtgatcgga 1920
 50 gctggggaat ttggggaagt gtgcccgtgt cgaactgaaac agcctggccg ccgagagggtg 1980
 tttgtggcca tcaagacgct gaaggtgggc tacaccgaga ggcagcggcg ggacttccta 2040
 agcgaggcct ccatcatggg tcagtttgat caccccaata taatccggct cgagggcggtg 2100
 gtcacacaaa gtcggccagt tatgatctc actgagttca tggaaaactg cgccttggac 2160
 tocttctctc ggtcaacga tgggcagttc acggtcatcc agctgggtgg catgttgcgg 2220
 ggcattgctg ccggcatgaa gtacctgtcc gatgaaact atgtgcaccg cgacctggct 2280
 55 gctcgcaaca tcttgtcaa cagcaacctg gtctgcaaa tctcagactt tggcctctcc 2340
 cgcttctctg aggatgaccc ctccgatctt acctacacca gttccctggg cgggaagatc 2400
 cccatccgct ggactgcccc agaggccata gcctatcgga agttcacttc tgctagttag 2460
 gtctggagct accgaattgt catgtgggag gtcattgagc atggagagcg accctactgg 2520
 gacatgagca accagatgt catcaatgcc gtggagcagg attaccggct gccaccaccc 2580
 60 atggactgtc ccacagcact gcaccagctc atgctggact gctgggtgcg ggaccggaac 2640
 ctccagccca aattctccca gattgtcaat acctggaca agctcatccg caatgctgcc 2700
 agcctcaagg tcattgccag cgctcagttc ggcattgtac agccctcctt ggaccgcacg 2760

gtcccagatt acacaacctt caccagcagtt ggtgattggc tggatgccat caagatgggg 2820
 cggtacaagg agagcttcgt cagtgcgggg tttgcatctt ttgacctggt ggcccagatg 2880
 acggcagaag acctgctcgg tattggggtc accctggcgg gccaccagaa gaagatcctg 2940
 agcagtatcc aggacatgcg gctgcagatg aaccagacgc tgctgtgca ggtctga 2997

5

<210> 24
 <211> 2964
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens

<400> 24
 atggagctcc ggggtgctgct ctgctgggct tgggtggcgg cagctttgga agagaccctg 60
 ctgaacacaa aattggaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtgggacggg 120
 15 cagtgggagg aactgagcgg cctggatgag gaacagcaca gcgtgcgcac ctacgaagtg 180
 tgtgaagtgc agcgtgcccc gggccaggcc cactggcttc gcacagggtt ggtcccacgg 240
 cggggcgccg tccacgtgta cgccacgctg cgcttcacca tgctcgagtg cctgtccctg 300
 cctcgggctg ggcgctcctg caaggagacc ttcaccgtct tctactatga gagcgatgcg 360
 gacacggcca cgccctcac gccagcctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420
 20 gtggccgcgg agcatctcac ccggaagcgc cctggggcgg aggccaccgg gaaggtgaat 480
 gtcaagacgc tgcgtctggg accgctcagc aaggctggct tctacctggc ctccaggac 540
 cagggctgct gcatggcctt gctatccctg cactcttctt acaaaaagtg cgcccagctg 600
 actgtgaacc tgactcgatt ccggagact gtgctcggg agctgggtgt gcccggtggc 660
 ggtagctgcg ttggtgatgc cgtccccgcc cctggccccg gccccagcct ctactgccgt 720
 25 gaggatggcc agtggggcga acagccggct acgggctgca gctgtgctcc ggggttcgag 780
 gcagctgagg ggaacaccaa gtgcccagcc tgtgcccagg gcaccttcaa gccctgtca 840
 ggagaagggg cctgccagcc atgcccagcc aatagccact ctaacaccat tggatctgcc 900
 gctcgccagt gccgcgtcgg ggacttcggg gcacgcacag acccccgggg tgcaccctgc 960
 accccccctc ctteggctcc gcgagcgtg gtttcccgcc tgaacggctc ctccctgcac 1020
 30 ctggaatgga gtgccccctt ggagtctggt ggcgagagg acctaccta cgccctccgc 1080
 tgccgggagt gccgaccggg aggtcctgtt gcgcctgceg ggggagacct gacttttgac 1140
 cccggccccc gggacctggt ggagccctgg gtggtggttc gagggctacg tccggacttc 1200
 acctatacct ttgaggtcac tgcattgaac ccttagccac ggggcccgtc ggggcccgtc 1260
 ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagaggtac ctctgcagt gtctgacatc 1320
 35 cgggtgacgc ggtcctcacc cagcagcttg agcctggcct gggctgttcc ccgggcaccc 1380
 agtggggcgt ggctggacta cgaggtcaaa taccatgaga agggcgccga ggtcccagc 1440
 agcgtgcggt tcctgaagac gtcagaaaaa cgggcagagc tgcgggggct gaagcgggga 1500
 gccagctacc tgggtcaggt acgggcgcgc tctgagggcg gctacggggc cttcgccag 1560
 gaacatcaca gccagacca actggatgag agcgagggct ggcgggagca gctggccctg 1620
 40 attgcccggc cggcagtcgt ggggtgtggt ctggtcctgg tggtcattgt ggtcgcagt 1680
 ctctgcctca ggaagcagag caatgggaga gaagcagaat attcggaaca acacggacag 1740
 tatctcatcg gacatggtac taaggtctac atcgacccct tcacttatga agacccta 1800
 gaggctgtga gggaaattgc aaaagagatc gatgtctcct acgtcaagat tgaagaggtg 1860
 attggtgcag gtgagtttgg cgaggtgtgc cgggggcggc tcaaggcccc agggaagaag 1920
 45 gagagctgtg tggcaatcaa gaccctgaag ggtggctaca cggagcggca gcggcgtgag 1980
 tttctgagcg aggcctccat catgggccag ttcgagcacc ccaatatcat ccgcctggag 2040
 ggcgtggtca ccaacagcat gcccgctcat attctcacag agttcatgga gaacggcgcc 2100
 ctggactcct tcctgcccgt aaacgacgga cagttcacag tcatccagct cgtgggcatg 2160
 ctgcccgggca tgcctcggg catgcgttac cttgccgaga tgagctacgt ccaccgagac 2220
 50 ctggctgctc gcaacatcct agtcaacagc aacctcgtct gcaaagtgtc tgactttggc 2280
 ctttcccgat tcctggagga gaactcttcc gatcccacct acacgagctc cctgggagga 2340
 aagattccca tccgatggac tgccccggag gccattgctt tccggaagtt cacttccgcc 2400
 agtgatgcct ggaattacgg gattgtgatg tgggaggtga tgtcatttgg ggagagggcg 2460
 tactgggaca tgagcaatca ggacgtgatc aatgccattg aacaggacta ccggctgccc 2520
 55 ccgccccccag actgtcccac ctccctccac cagctcatgc tggactgttg gcagaaagac 2580
 cggaatgccc ggccccgctt cccccagggt gtcagcgccc tggacaagat gatccggaac 2640
 cccgccagcc tcaaaatcgt ggccccgggg aatggcgggg cctcacaccc tctcctggac 2700
 cagcggcagc ctactactc agcttttggc tctgtggcg agtggcttcg ggccatcaaa 2760
 atgggaagat acgaagcccg tttcgcagcc gctggctttg gctccttcga gctggtcagc 2820
 60 cagatctctg ctgaggacct gctccgaatc ggagtcactc tggcgggaca ccagaagaaa 2880
 atcttgcca gtgtccagca catgaagtcc caggccaage cgggaacccc ggggtgggaca 2940
 ggaggaccgg ccccgagta ctga 2964

5 <210> 25
 <211> 1041
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> ephrin-B1
 10 <310> NM004429

 <400> 25
 atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggc cgtgtgggcg 60
 ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
 15 aaccccaagt tcctgagtgg gaagggcttg gtgatctatc cgaaaattgg agacaagctg 180
 gacatcatct gcccccgagc agaagcaggc cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
 gtgcggcctg agcaggcagc tgcctgtagc acagttctcg accccaacgt gttggtcacc 300
 tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagt cagccccaac 360
 tacatgggccc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
 20 agcctggagg ggctggaaaa cggggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
 atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
 cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggccctgg tagtcggggc 600
 tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660
 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
 25 ttgcgcgctg tcggtgccgg ttgcgtcatc ttctgtctca tcatcatctt cctgacggtc 780
 ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgcctc 840
 tcgctcagta ccttgccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900
 gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaaggctg 960
 agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgcccc gagcccggcg 1020
 30 aacatctact acaaggtctg a 1041

 <210> 26
 <211> 1002
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>

 <400> 26
 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgtctgg gtgttttgat ggttttatgc 60
 agaactgcga ttccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctggaactcc 120
 aaattttctac ctggacaagg actggtacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180
 atttgcccca aagtggactc taaaactgtt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240
 45 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
 tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaatc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
 ctctgggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaatggg 420
 tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
 50 agacgtccag aactagaagc tgggtacaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600
 aaaccaaac cagggttctag cacagacggc aacagcgccg gacattcggg gaacaacatc 660
 ctcggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcatcat cttcatcgct 720
 atcatcatca ccctgtggtg cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780
 cgcgagcaca cgaccacgct gtcgctcagc aactggcca caccgaagcg cagcggcaac 840
 55 aacaacggt cagagcccag tgacattatc atcccgctaa ggactgcgga cagcgtcttc 900
 tgccctcact acgagaaggc cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960
 atgcccccgc agagcccggc gaacatttac tacaaggtct ga 1002

 60 <210> 27
 <211> 1023
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

```

5 atggggcccc cccattctgg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
  gttttggggc tgggtgtctgg gctcagcctg gagcctgtct actggaaactc ggcgaaataag 120
  aggttccagg cagaggggtg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
  ctctgcccc cgggcccgcc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
  ctgtacctgg taggggggtg tcaggggcgg cgctgtgagg caccacctgc cccaaacctc 300
  cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaata tctggggcca cgagtccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
  tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggagg gtgtgtgctt aaccagaggc 480
  atgaagggtg ttctccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
  gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
  gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccctcg 660
15 cccctcccca gcatgcctgc agtggctggg gcagcagggg ggctggcgct gctcttgctg 720
  ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcggagac ggcgggcca gccttcggag 780
  agtcgccacc ctggtcctgg ctccctcggg aggggagggg ctctgggctt ggggggtgga 840
  ggtgggatgg gacctcgga ggtgagcct ggggagctag ggatagctct gcggggtggc 900
  ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgtgta ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
  tga 1023

```

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

```

35 atgccgcgcg ctccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
  gtgctgccgc tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctggtgcag 120
  cgcggggacc cggcggttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctggtgtg cgtgccctgg 180
  gacgcacggc cggccccgcg cggccctcc ttccgccagg tgcctgcct gaaggagctg 240
  gtggcccag tgcgcagag gctgtgcgag cgcggcgcga agaactgtgt ggccttcggc 300
  ttgcgcgtgc tggacggggc ccgcgggggc cccccgagg ccttcaccac cagctgcgcg 360
40 agctacctgc ccaacacggt gaccgacgca ctgcggggga gcggggcgtg ggggctgctg 420
  ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctggtt cacctgctgg cacgtgcgc gctctttgtg 480
  ctggtggctc ccagctgcgc ctaccaggtg tgcgggcgcg cgctgtacca gctcggcgct 540
  gccactcagg cccggcccc gccacacgct agtggaaccc gaaggcgtct gggatgcga 600
  cgggcctgga accatagcgt cagggaaggc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggg gcgggggagc tgccagccga agtctgcgt tgcaccaag gcccaggcgt 720
  ggcgtgccc ctgagccgga gcggacgcc gttgggcagg ggtcctgggc ccaccgggc 780
  aggacgcgtg gaccgagtga ccgtggttct tgtgtggtgt cacctgccag acccgccgaa 840
  gaagccacct ctttgagggt tgcgtctctt ggcacgcgc actccaccc atccgtgggc 900
  cgcagcacc acgcgggcc cccatccaca tcgcggccac cagctccctg ggacacgct 960
50 tgtcccccg tgtacgccga gaccaagcac ttctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
  ctgcggccct ccttcctact cagctctctg agggccagcc tgactggcgc tcggaggctc 1080
  gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc caggttgccc 1140
  cgctgcccc agcctactg gcaaatgcg cccctgttct tggagctgct tgggaaccac 1200
  gcgcagtgc cctacgggt gctcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag ccccagggt ctgtggcggc ccccaggag 1320
  gaggacacag accccctcg cctggtgcag ctgctccgc agcacagcag cccctggcag 1380
  gtgtacggct tcgtgcgggc ctgctgcgc cggctggtgc cccagggcct ctgggctcc 1440
  aggcacaacg aacgcgctt cctcaggaa accaagaagt tcactcctt ggggaagcat 1500
  gccaaactct cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tgcgggactg cgcttgctg 1560
60 gcgaggagcc caggggttgg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgc tgaggagatc 1620
  ctggccaagt tcctgcactg gctgatgagt gtgtacgtcg tcgagctgct caggtcttct 1680
  ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaa aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740

```

5 tggagcaagt tgcaaagcat tggaaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgggag 1800
 ctgtcgggaag cagaggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgccctgct gacgtccaga 1860
 ctccgcttca tcccccaagcc tgacgggctg cggccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920
 ggagccagaa cggtccgcag agaaaagagg gccgagcgtc tcacctcgag ggtgaaggca 1980
 ctgttcacgag tgctcaacta cgagcgggag cggcgccccg gcctcctggg cgctctgtg 2040
 ctggggcctgg acgatatcca cagggcctgg cgcaccttcg tgctgcgtgt gcggggccag 2100
 gacccgccgc ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgcgta cgacaccatc 2160
 ccccaggaca ggctcacgga ggtcatcgcc agcatcatca aacccagaa cacgtactgc 2220
 gtgcgtcggg atgcccgtgg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggccctcaag 2280
 10 agccacgtct ctacctgac agacctccag ccgtacatgc gacagtctgt ggctcacctg 2340
 caggagacca gcccgctgag ggatgccgtc gtcacgagc agagctcctc cctgaatgag 2400
 gccagcagtg gcctcttcga cgtcttcta cgcttcattg gccaccacgc cgtgcgcac 2460
 aggggcaagt cctacgtcca gtgccagggt atcccgagg gctccatcct ctccacgctg 2520
 ctctgcagcc tgtgctacgg cgacatggag aacaagctgt ttgcggggat tcggcgggac 2580
 15 gggctgctcc tgcgtttggg ggatgatttc ttgttggtga cacctcacct caccacgcg 2640
 aaaaccttcc tcaggaccct ggtccgaggt gtccctgagt atggctcgtt ggtgaacttg 2700
 cggaagacag tggatgaact ccctgtagaa gacgaggccc tgggtggcac ggcttttgtt 2760
 cagatgccgg cccacggcct attcccctgg tgcggcctgc tgctggatac ccggaccctg 2820
 gaggtgcaga ggcactactc cagctatgcc cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880
 20 aaccgcggct tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggt cttgcggctg 2940
 aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgag gtgaacagcc tccagacggg gtgcaccaac 3000
 atctacaaga tcctcctgct gcaggcgtac aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060
 tttcatcagc aagtttgaa gaacccaca ttttctcgc gcgtcatctc tgacacgggc 3120
 tcctctgct actccatcct gaaagccaag aacgcaggga tgtcgtggg ggccaagggc 3180
 25 gccgccggcc ctctgccctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgctc 3240
 aagctgactc gacaccgtgt cacctacgtg ccactcctgg ggtcactcag gacagcccag 3300
 acgcagctga gtcggaagct cccggggacg acgctgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360
 ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30 <210> 29
 <211> 567
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> K-ras
 <310> M54968

40 <400> 29
 atgactgaat ataaacttgt ggtagttgga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60
 atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgac caacaataga ggattcctac 120
 aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcagg 180
 caagaggagt acagtgaat gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240
 45 gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatattc accattatag agaacaatt 300
 aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggtcctag taggaaataa atgtgatttg 360
 cttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tggattcct 420
 tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480
 cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540
 50 tcaaagacaa agtgtgtaat tatgtaa 567

55 <210> 30
 <211> 3840
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> mdx-1
 <310> AF016535

<400> 30

	atggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagt	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atgggtggtg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtgtttggag	aaatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcaggaa	atctagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acagggttct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtggg	360
	attggtgctg	gggtgctggt	tgctgcttac	attcagggtt	cattttgggt	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctgggttg	atgtgcacga	tgttggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aagggaattg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atttacacgt	ggttgggaag	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtcctg	ttcttggtg	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcatttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatattc	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggg	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gctttgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaac	cagataatat	taagggaaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggtctgaacc	tgaaggtgca	gagtgggcag	1260
	acgggtggccc	tgggttgaaa	cagtggctgt	gggaagagca	caacagtcca	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacaga	ggggatgggt	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcattggt	gtggtgagtc	aggaacctgt	attgtttggc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccatgac	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctggttg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgttgggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccaaagtc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcagggt	gctctggata	aggccagaaa	aggtcgggac	1740
30	accattgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctggtttc	1800
	gatgatggag	tcattgtgga	gaaaggaaat	catgatgaac	tcatgaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtcct	caaattgattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttgttggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgatc	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttactattt	gtttctagcc	2280
	cttggaattt	tttcttttat	tacatttttc	cttcagggtt	tcacattttg	caaagcttga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttgggttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgtcgaag	ttaaaggggc	tataggttcc	aggcttgcct	taattaccca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatatccttc	atctatggtt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	taccatcat	tgcaatagca	ggagttgttg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggtaccata	cagaaactct	ttgaggaaag	cacacatctt	tgggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttggttg	cacataaaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgttagtatt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttggtg	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagcccacat	catcatgatc	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgcc	gaacacattg	gaaggaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccaccgcacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aaggccagga	cgctggctct	ggtgggcagc	atggctgtgt	ggaagagcac	agtggtccag	3240
55	ctcctggagc	ggttctacga	ccccttggca	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgagca	cacctgggca	tcgtgtccca	ggagcccatc	3360
	ctggttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtggtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgaggcg	agcaaaaggag	gccaaacata	atgccttcat	cgagctactg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaagggaactc	agctctctgg	tggccagaaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttggt	agacagcctc	atattttgct	tttggatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatag	agaaagtga	aaggttgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
gcacagaaaag gcactctattt ttcaatggte agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

- 5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- 10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232
- <400> 31
- 15 atgggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgac gtgcgcttgt ggggaagaagg agaagagctg 180
gagctgggtgg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300
- 20 ggcaactctg gccgggctgt cacctattcc cgaagccgtt acctcgaatg catttcctgt 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgaccac tggatccagg aagggtgaaga agggcgctca 480
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttcccg gctgcccggg ctccaatggt 540
ttccacaaca acgacacctt ccacttcctg aaatgctgca acaccacca atgcaacgag 600
- 25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca cccatggatg ctctctgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact caccgaaccga aaaaccaaag ctatatggta 780
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgcaa catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctcctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900
- 30 cagtaccgca gtggggctgc tcctcagcct ggccctgccc atctcagcct caccatcacc 960
ctgctaataga ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020
cctctctgcc ctggctggat cggggggacc cctttgccct tccctcggtt cccagcccta 1080
cagacttgtc gtgtgacctc aggccagtgt gccgacctct ctgggcctca gttttccag 1140
ctatgaaaac acatctctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggagggaaggc 1200
- 35 cgtgggccaa tgggagagct cttgttatta ttaatatgtg tgccgctgtt gtgttgtgt 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318
- <210> 32
40 <211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- <300>
45 <302> Bak
<310> U16811
- <400> 32
- 50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagtcc agaccatgtt gcagcacctg 300
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgtttgag 360
- 55 agtggcatca attggggccg tgtgggtggt cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgacctgctt cgtggctgac 480
ttcatgtgac ctactgcat tgcccgtgg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatggctc cctcctgaac gtgctgggtg ttctgggtgt ggttctgttg 600
ggccagtttg tggtagcaag attcttcaaa tcatga 636
- 60 <210> 33

<211> 579
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> Bax alpha
 <310> L22473

<400> 33

10	atggacgggt	ccggggagca	gcccagagggc	ggggggccca	ccagctctga	gcagatcatg	60
	aagacagggg	cccttttgct	tcagggtttc	atccaggatc	gagcagggcg	aatggggggg	120
	gaggcaccgg	agctggccct	ggaccgggtg	cctcaggatg	cgtccaccaa	gaagctgagc	180
	gagtgtctca	agcgcacg	ggacgaactg	gacagtaaca	tggagctgca	gaggatgatt	240
	gccgcggtgg	acacagactc	cccccgagag	gtctttttcc	gagtggcagc	tgacatgttt	300
15	tctgacggca	acttcaactg	gggccgggtt	gtcgcccttt	tctactttgc	cagcaaaactg	360
	gtgctcaagg	ccctgtgcac	caagggtgcc	gaactgatca	gaaccatcat	gggctggaca	420
	ttggacttcc	tccgggagcg	gctgttgggc	tggatccaag	accaggggtg	ttgggacggc	480
	ctcctctcct	actttgggac	gcccacgtgg	cagaccgtga	ccatctttgt	ggcgggagtg	540
20	ctcaccgcct	cgctcaccat	ctggaagaag	atgggctga			579

<210> 34
 <211> 657
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> Bax beta
 <310> L22474

30 <400> 34

	atggacgggt	ccggggagca	gcccagagggc	ggggggccca	ccagctctga	gcagatcatg	60
	aagacagggg	cccttttgct	tcagggtttc	atccaggatc	gagcagggcg	aatggggggg	120
	gaggcaccgg	agctggccct	ggaccgggtg	cctcaggatg	cgtccaccaa	gaagctgagc	180
35	gagtgtctca	agcgcacg	ggacgaactg	gacagtaaca	tggagctgca	gaggatgatt	240
	gccgcggtgg	acacagactc	cccccgagag	gtctttttcc	gagtggcagc	tgacatgttt	300
	tctgacggca	acttcaactg	gggccgggtt	gtcgcccttt	tctactttgc	cagcaaaactg	360
	gtgctcaagg	ccctgtgcac	caagggtgcc	gaactgatca	gaaccatcat	gggctggaca	420
	ttggacttcc	tccgggagcg	gctgttgggc	tggatccaag	accaggggtg	ttgggtgaga	480
40	ctcctcaagg	ctcctcaccg	ccaccaccgc	gccctcacca	ccgcccctgc	cccaccgtcc	540
	ctgccccccg	ccactcctct	gggaccctgg	gccttctgga	gcaggtcaca	gtggtgccct	600
	ctccccatct	tcagatcatc	agatgtgggtc	tataatgcgt	tttccttacg	tgtctga	657

45 <210> 35
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> Bax delta
 <310> U19599

<400> 35

55	atggacgggt	ccggggagca	gcccagagggc	ggggggccca	ccagctctga	gcagatcatg	60
	aagacagggg	cccttttgct	tcaggggatg	attgccgccc	tggacacaga	ctccccccga	120
	gaggtctttt	tccgagtggc	agctgacatg	ttttctgacg	gcaacttcaa	ctggggccgg	180
	gttgtcgccc	ttttctactt	tgccagcaaa	ctggtgctca	aggccctgtg	caccaagggtg	240
	ccggaactga	tcagaaccat	catgggctgg	acattggact	tcctccggga	gcggctgttg	300
60	ggctggatcc	aagaccaggg	tggttgggac	ggcctcctct	cctacttttg	gacgcccacg	360
	tggcagaccg	tgaccatctt	tgtggcggga	gtgctcaccg	cctcgctcac	catctggaag	420
	aagatgggct	ga					432

<210> 36
<211> 495
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> Bax epsolin
10 <310> AF007826

<400> 36
atggacgggt ccggggagca gccagagggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
15 gaggcacccg agctggccct ggacccggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
gagtgtctca agcgcacccg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gccgcggtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaaactg 360
gtgctcaagg ctggcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacagggc ctgtgcacca 480
aggtgccgga actga 495

<210> 37
25 <211> 582
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> bcl-w
30 <310> U59747

<400> 37
atggcgaccc cagcctcggc ccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
35 aagctgaggg agaaggggta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120
ccgctgcacc aagccatgag ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgaccc 180
ttctctgate tggcgggtca gctgcatgtg accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240
caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actggtggga 360
40 caagtgcagg agtggatggg ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcgg 480
cgtctgcggg aggggaactg ggcacatgag aggcagtgac tgacgggggg cgtggcactg 540
ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

45

<210> 38
<211> 2481
<212> DNA
<213> Homo sapiens
50

<300>
<302> HIF-alpha
<310> U22431

55 <400> 38
atggagggcg ccggcgggcg gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcatc ttgataaggc ctctgtgatg 180
aggcttacca tcagctatgt gcgtgtgagg aaacttctgg atgctggtga tttggatatt 240
60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatttga aagccttgga tggttttgtt 300
atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataatgtgaa caaatacatg 360
ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

```

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
caaaacacac agcgaagctt ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcact gcacaggcca cattcacgta 600
tatgatacca acagtaacca acctcagtgt ggggtataaga aaccacctat gacctgcttg 660
5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaattattg aaattccttt agatagcaag 720
actttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttaggccgct caatttatga atattatcat 840
gctttggact ctgatcatct gaccaaact catcatgata tgtttactaa aggacaaagt 900
accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agagggtgat atgtctgggt tgaaactcaa 960
10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
gttgtgagtg gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgtc 1080
cttaaacggg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
gaagatacaa gtagcctctt tgacaaactt aagaaggaa ctgatgcttt aactttgctg 1200
gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
15 gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgtccc ctcaccaaac 1320
gaaaaattac agaataaaa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgccaaag 1380
ccacttcgaa gtagtgctga ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgcccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
ccttcagatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
20 ttttatgtgg atagtatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
gctgaagaca cagaagcaaa gaaccattt tctactcagg acacagattt agacttggag 1680
atgttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttccct cgatcagttg 1740
tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtcctcaaag cacagttaca 1800
gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaag ccaccactac cactgccacc 1860
25 actgatgaat taataacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaat attgattgca 1920
tctccatctc ctaccacat acataaagaa actactagt ccacatcat accatataga 1980
gatactcaaa gtcggacagc ctcaccaaac agagcaggaa aaggagtcac agaacagaca 2040
gaaaaatctc atccaagaag ccctaacgtg ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
gttccctgagg aagaactaaa tccaaagata ctagctttgc agaatgtca gagaaagcga 2160
30 aaaaatggaac atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
ccagacgac atgcagctac tacatcactt tcttggaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280
agtgaacaga atggaatgga gcaaaagaca attatttta taccctctga tttagcatgt 2340
agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
gaagttaatg ctctatata aggcagcaga aacctactgc aggggtgaaga attactcaga 2460
35 gctttggatc aagttaaactg a 2481

```

```

<210> 39
<211> 481
40 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> ID1
45 <310> X77956

```

```

<400> 39
atgaaagtgc ccagtggcag caccgccacc gccgccgcgg gccccagctg cgcgctgaag 60
gccggcaaga cagcgagcgg tgcggggcag gtggtgcgct gtctgtctga gcagagcgtg 120
50 gccatctcgc gctgcggggg cgccggggcg cgctgcctg ccctgctgga cgagcagcag 180
gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagga gctgggtgcc 240
accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagatc tccagcacgt catcgactac 300
atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cggggggcga 360
55 gggctgcggg tccgggctcc gctcagcgcg ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
gaggcggcat gcgttctcgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggt gaaaaaaaaa 480
a 481

```

```

<210> 40
60 <211> 110
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

<300>
<302> ID2B
<310> M96843

5

<400> 40
tgaaagcctt cagtcccgtg aggtccatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60
gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41
<211> 486
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15

<300>
<302> ID4
<310> Y07958

20

<400> 41
atgaaggcgg tgagcccggt gcgcccctcg ggccgcaagg cgccgtcggg ctgcggcggc 60
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
gcggcgcgcg cggcggcggc agcgcgctgt aaggcgggcc aggcggcggc cgacgagccg 180
gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctggtgccc 240
25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg cacccgggcc tgetgaggca gccaccaccg 360
ccgcgcggcg cacaccacc ggccgggacc tgtccagccg cgccgcgcgc gaccccgctc 420
actgcgtca acaccgacc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
cgctga 486

30

<210> 42
<211> 462
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35

<300>
<302> IGF1
<310> NM000618

40

<400> 42
atgggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttatttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60
aaggtgaaga tgcacaccat gtctcctcg catctcttct acctggcgct gtgcttgcctc 120
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctggtggat 180
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagccac aggggatggc 240
tcagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
gatctaagga ggctggagat gtattgcyca cccctcaagc ctgccaaagtc agctcgctct 360
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43
<211> 591
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55

<300>
<302> PDGFA
<310> NM002607

60

<400> 43
atgaggacct tggttgccct gctgctcctc ggctgcggat acctgcacca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgagggtgac gagaggctgg cccgcagtcg gatccacagc 120
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtggagg ttctttggac 180
 accagcctga gagtcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccagaga gcggcccctg 240
 cccattcggg ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 5 gtcatttacg agattcctcg gagtccaggtc gacccacgt ccgccaactt cctgatctgg 360
 ccccgtgcg tggagggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgctc aaggtggcca aggtggaata cgtcaggaa 480
 aagccaaaat taaaagaagt ccagggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgcctgcgcg 540
 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgagggtg a 591
 10

<210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568
 20

<400> 44
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatgggtgaa atgctggaac 60
 agtgagccgg agaagagacc ctctttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gagtggacat 180
 25 cctgtctgtg caccgatgct tgtggactca gacaatgcat acattggtgt cacctacaaa 240
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtggtctgg atgagcagag actgagcgct 300
 gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgaccctg tccctgagga ggaggacctg 360
 ggcaagagga acagacacag ctgcgagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
 agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tcctgtaa 528

<210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790

<400> 45
 atgcggcttc cgggtgcgat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
 45 ctctgtttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcca 120
 gagcttgtcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagccccc caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240
 ttctccagcg tgtcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
 acccacaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcggg aacggctcta catctttgtg 360
 ccagatccca ccgtgggctt cctccctaat gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggg ggtgacactg 480
 caccgagaag aaggggacgt tgcactgcct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
 ggtatctttg aggcagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggaggtggat 600
 tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
 gtgcagactg tgggtccgca ggggtgagaa atcacctca tgtgcattgt gatcgggaat 720
 55 gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggcggct ggtggagccg 780
 gtgactgact tcctcttgga tatgccttac cacatccgct ccacctgca catccccagt 840
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgacct 900
 caggatgaaa aggccatcaa catcacctg gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960
 gaggtgggca cactacaatt tgcctgagct catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
 60 gaggcctacc caccgcccac tgcctgtgg ttcaaagaca accgcacctt gggcgactcc 1080
 agcgttggcg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccggta tgtgtcagag 1140
 ctgacactgg ttcgctgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

gaggatgctg aggtccagct ctccttccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgtgtg 1260
 gagctaagtg agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
 atgccccagc cgaacatcat ctggtctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
 ctgcccggcca cgctgctggg gaacagtcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
 5 acgtactggg agggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgcgtct gcagcacgtg 1500
 gatcggccac tgtcggtgcg ctgcacgctg cgcaacgctg tgggcccagga cacgcaggag 1560
 gtcacgtggg tgccacactc cttgcccttt aaggtgggtg tgatctcagc catcctggcc 1620
 ctggtgggtg tcaccatcat ctcctttatc atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
 cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
 10 tacgtggacc ccattgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgccgag ggaccagctt 1800
 gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tgggtggagg cacggttcat 1860
 ggcctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
 <211> 1176
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFbeta1
 <310> NM000660

25 <400> 46
 atgccgccct ccgggctgag gctgctgccc ctgctgtctac cgctgctgtg gctactgggtg 60
 ctgacgcctg gccgcgccgc cgcgggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
 gtgaagcggg agcgcacatga ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggctcgcc 180
 agccccccga gccaggggga ggtgccgccc ggcccgctgc ccgaggccgt gctcgccctg 240
 tacaacagga cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
 30 gccgactact acgccaagga ggtcaccgcg gtgctaattg tggaaaccca caacgaaatc 360
 tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
 cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgcgtct gctgaggagg 480
 ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
 cgatacctca gcaaccggct gctggcacc agcgactcgc cagagtgggt atcttttgat 600
 35 gtcaccggag ttgtgcggca gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgcctt 660
 agcgcctact gctcctgtga cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
 actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780
 ctcatggcca ccccgctgga gaggggccag catctgcaa gctccggca ccgccgagcc 840
 ctggacaacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgcgtgag gcagctgtac 900
 40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
 aacttctgcc tggggccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggct 1020
 ctggccctgt acaaccagca taaccggggc gcctcgccgg cggcgtgctg cgtgccgag 1080
 gcgctggagc cgctgcccat cgtgtactac gtgggcgcga agcccaaggg ggagcagctg 1140
 tccaacatga tegtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

45 <210> 47
 <211> 1245
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> TGFbeta2
 <310> NM003238

55 <400> 47
 atgcactact gtgtgctgag cgcttttctg atcctgcata tggtcacggg ccgctcagc 60
 ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
 cgccgggcaga tcctgagcaa gctgaagctc accagtcacc cagaagacta tcctgagccc 180
 60 gaggaagtcc ccccgagggt gatttccatc tacaacagca ccagggactt gctccaggag 240
 aaggcgagcc ggaggggcgg cgcctgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
 aaggagggtt acaaaataga catgccggcc tttctccctt ccgaaaaatgc catcccgccc 360

```

actttctaca gaccctactt cagaattggt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
gcttccaatt tggtgaaagc agagttcaga gtctttcggt tgcagaaccc aaaagccaga 480
gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
accagcgct acatcgacag caaagtgtgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
5 ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtacat ctaataatta catcatccca 720
aataaaagtg aagaactaga agcaagattt gcagggtattg atggcacctc cacatatacc 780
agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact aggaazaaaa acagtgggaa gaccccat 840
ctcctgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcggaag 900
10 aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtggaat ggatacacga acccaaagg 1020
tacaatgcc aactctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
agcaggggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tcttctgtgc 1140
gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200
15 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

```

```

<210> 48
<211> 1239
20 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> TGFbeta3
25 <310> XM007417

```

```

<400> 48
atgaagatgc acttgcaaag ggctctggtg gtcctggccc tgctgaactt tgccacgggtc 60
agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagaggggtg 120
30 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctgaggtcca ccagccccc tgagccaacg 180
gtgatgaccc acgtccccta tcaggtcctg gccctttaca acagcaccgg ggagctgctg 240
gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300
tatgccaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360
gtgtctgccc ctaaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctgagtgag 420
35 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgcgggtgcc caaccccagc 480
tctaaagcga atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgcccacac ggggcactgc cgagtggtg 600
tcctttgatg tcactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
ctagaaaatca gcattcactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
40 aacattcacg aggtgatgga aatcaaatc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
cgtggagatc tggggcgcc caagaagcag aaggatcacc acaaccctca tctaatactc 840
atgatgatcc cccacacccg gctcgacaac ccgggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
45 gccaaactct gctcaggccc ttgccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
gtgctgggac tgtacaacac tctgaacct gaagcatctg cctcgccctg ctgctgccc 1140
caggacctgg agccctgac catcctgtac tatgttggga ggacccccaa agtgagcag 1200
ctctccaaca tgggtgtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

```

```

50 <210> 49
    <211> 1704
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

55 <300>
    <302> TGFbeta2
    <310> XM003094

```

```

60 <400> 49
atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcttctgtg gacgcgtatc 60
gccagcacga tcccaccgca cgttcagaag tgggttaata acgacatgat agtcaactgac 120

```

```

aacaacggtg cagtcaagtt tccacaactg -gtaaatttt gtgatgtgag attttccacc 180
tgtgacaacc agaaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctocatctg tgagaagcca 240
caggaagtct gtgtggctgt atggagaaaag aatgacgaga acataacact agagacagtt 300
tgccatgacc ccaagctccc ctaccatgac ttatttctgg aagatgctgc ttctccaaag 360
5  tgcattatga aggaaaaaaa aaagcctggt gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct 420
gatgagtgca atgacaacat catcttotca gaagaatata acaccagcaa tcctgacttg 480
ttgctagtca tatttcaagt gacaggcatc agcctcctgc caccactggg agttgccata 540
tctgtcatca tcatcttcta ctgtaccgc gttaaccggc agcagaagct gaggttcaacc 600
tgggaaaaccg gcaagacgcg gaagctcatg gaggttcagcg agcactgtgc catcatcctg 660
10 gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tgtgccaaca acatcaacca caacacagag 720
ctgctgcccc ttgagctgga caccctgggtg gggaaagggtc gctttgctga ggtctataag 780
gccaaactga agcagaacac ttcagagcag tttgagacag tggcagtgca gatctttccc 840
tatgaggagt atgcctcttg gaagacagag aaggacatct tctcagacat caatctgaag 900
catgagaaca tactccagtt cctgacggct gaggagcgga agacggagtt ggggaaacaa 960
15 tactggctga tcaccgcctt ccacgccaag ggcaacctac aggagtacct gacgcggcat 1020
gtcatcagct gggaggacct gcgcaagctg ggcaagctccc tcgcccgggg gattgctcac 1080
ctccacagtg atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccatcgtgca cagggacctc 1140
aagagctcca atatcctcgt gaagaacgac ctaacctgct gcctgtgtga ctttgggctt 1200
tccctgcgctc tggaccctac tctgtctgtg gatgacctgg ctaacagtgg gcaggtggga 1260
20 actgcaagat acatggctcc agaagtccta gaatccagga tgaatttgga gaatgttgag 1320
tccttcaagc agaccgatgt ctactccatg gctctggtgc tctgggaaat gacatctcgc 1380
tgtaatgcag tgggagaagt aaaagattat gagcctccat ttggttccaa ggtgcgggag 1440
caccctgtgt tcgaaagcat gaaggacaac gtgttgagag atcgaggggc accagaaatt 1500
cccagcttct ggctcaacca ccagggcatc cagatgggtg gtgagacggt gactgagtgc 1560
25 tgggaccacg acccagaggc ccgtctcaca gccagtggtg tggcagaacg cttcagtgag 1620
ctggagcatc tggacaggct ctcggggagg agctgctcgg aggagaagat tcctgaagac 1680
ggctccctaa acactaccaa atag 1704

30 <210> 50
    <211> 609
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

35 <300>
    <302> TGFbeta3
    <310> XM001924

    <400> 50
40 atgtctcatt acaccattat tgagaatatt tgtcctaaag atgaatctgt gaaattctac 60
   agtccaaga gagtgcactt tcctatcccc caagctgaca tggataagaa gcgattcagc 120
   tttgtcttca agcctgtctt caacacctca ctgctctttc tacagtgtga gctgacgctg 180
   tgtacgaaga tggagaagca ccccagaag ttgcctaagt gtgtgcctcc tgacgaagcc 240
   tgcacctcgc tggacgcctc gataatctgg gccatgatgc agaataagaa gacgttcact 300
45 aagccccctg ctgtgatcca ccatgaagca gaatctaaag aaaaagggtcc aagcatgaag 360
   gaaccaaatc caatttctcc accaattttc catgggtctg acaccctaac cgtgatgggc 420
   attgcgtttg cagcctttgt gateggagca ctctgacgg gggccttgtg gtacatctat 480
   tctcacacag gggagacagc aggaaggcag caagtcccca cctcccgcgc agcctcgga 540
   aacagcagtg ctgccacag catcggcagc acgcagagca cgccttgctc cagcagcagc 600
50 acggcctag 609

    <210> 51
    <211> 3633
55 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> BCFR
60 <310> X00588

    <400> 51

```


	atgcgaccct	cggggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccg	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgaggtg	180
	gtccttggga	atttggaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgccttagca	360
	gtccttatcta	actatgatgc	aaataaaaacc	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
	caggaaaatcc	tgcattggcg	cgtgcggttc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gaattttctc	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	acaaaaatca	tctgtgcccc	gcagtgtctc	660
	gggctgtgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgtgtccaca	accagtgtgc	tgcaggctgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgcgcgaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aaccaccaca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccaggggca	aatacagctt	tgggtgccacc	tgcgtgaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tgtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggcttgccc	gcaaatgtgt	taacggaata	1020
	ggtattgggtg	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgccc	tggcatttag	gggtgacttc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaggaa	1200
	atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttcagctc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataattt	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	cgggtcagaa	aaccaaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcca	tgccttgtgc	tccccgagg	gctgtgggg	cccggagccc	1560
	agggactgcg	tctcttgccc	gaatgtcagc	cgaggcagg	aatgctgga	caagtgcag	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtgtgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccaccca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcac	tgcacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggccccccac	tgcgtcaaga	cctgccccgc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaca	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgccc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgcaactgg	ccaggctctg	aagggtgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggccc	tctcttgc	gctggtggtg	1980
	gcccgtggga	tccgctctct	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcgggaagc	cacgtgccc	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
	ggtgcgttcg	gcacggtgta	taagggactc	tggatcccag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
	cccgtogcta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgcgcgct	gctgggcatac	2340
40	tgcctcacct	ccaccgtgca	actcatcacg	cagctcatgc	ccttcggtgc	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagtagc	tgtcactg	gtgtgtgcag	2460
	atgcgaaagg	gcatagaacta	cttggaggac	cgtcgttgg	tgcacgcgga	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tgggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagattttgg	gctggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cggaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
45	atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgatgt	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcatgtctc	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tgccccaaag	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	attggcccag	acccccagcg	ctacctgtgc	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtctacag	actccaaact	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccc	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagctc	tctgagtgtca	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcaat	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
	aagggaagaca	gcttcttgca	cgatcacagg	tcagacccca	caggcgccct	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttcct	cccagtgcct	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
	cccgtggtct	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcgccagc	3360
	agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccca	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	tctgcagccc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
60	gccaagccaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52
<211> 3768
<212> DNA
5 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ERBB2
<310> NM004448
10

<400> 52
atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctctctcg ccctcttggc ccccgaggcc 60
gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccgag 120
accacactgg acatgtctcg ccacctctac cagggctgcc aggtggtgca gggaaacctg 180
15 gaactcacct acctgccac caatgccagc ctgtctctcc tgcaggatat ccaggaggtg 240
cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tcccactgca gaggtgctcg 300
attgtgcgag gcacccagct ctttgaggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360
gaccgctga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420
cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaag ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480
20 ctctgtctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540
ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600
ggctccccgt gctggggaga gagttctgag gattgtcaga gcctgacgcy cactgtctgt 660
gcgggtggct gtgcccgtg caagggggcca ctgccactg actgctgcca tgagcagtg 720
gctgccggct gcacggggccc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780
25 agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctgggtcacct acaacacaga cacgtttgag 840
tccatgcccc atcccagagg ccggtatata ttccggccca gctgtgtgac tgcctgtccc 900
tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcacctctg tctgccccct gcacaaccaa 960
gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga 1020
gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagaggtga gggcagttac cagtgcacat 1080
30 atccaggagt ttgctggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140
tttgatgggg acccagcctc caacactgcc ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200
gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgcct 1260
gacctcagcg tcttccagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320
tactcgctga ccctgcaagg gctgggcatc agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa 1380
35 ctgggcagtg gactggccct catccaccat aacaccacc tctgcttctg gcacacggtg 1440
ccctgggacc agctctttct gaaccgcgac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500
gaggacgagt gtgtgggcca gggcctggcc tggccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc 1560
tgggggtccg gggccacca gtgtgtcagg tgcaccagc tcttccgggg ccaggagctg 1620
gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc ccaggaggat atgtgaatgc caggcactgt 1680
40 ttgccgtgcc accctgagtg tcagccccag aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740
gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgcgt ggcccgtgct 1800
cccagcgggt tgaaacctga cctctcctac atgcccactc ggaagtcttc agatgaggag 1860
ggcgcatgac agccttgccc catcaactgc accactcct gtgtggacct ggatgacaag 1920
ggctgccccg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tctctctgct ggtgggtggc 1980
45 attctgctgg tctgtgtctt ggggggtggtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040
aagatccgga agtacacgat gcgggagact ctgcaggaaa cggagctggg ggagccgctg 2100
acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcgga tccatgaaaga gacggagctg 2160
aggaagggtg aggtgcttgg atctggcgtc tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220
cctgatgggg agaattgtgaa aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc 2280
50 cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa gcatacgtga tggctgggtg gggctcccca 2340
tatgtctccc gccttcttggg catctgcctg acatccacgg tgcagctggg gacacagctt 2400
atgccctatg gctgcctctt agaccatgtc cgggaaaacc gcggacgcct gggctcccag 2460
gacctgctga actgggtgat gcagattgcc agagggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2520
ctcgtacaca gggacttggc cgctcggaac gtgctggtca agagtcccaa ccatgtcaaa 2580
55 attacagact tcgggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat 2640
gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccgccc gcggttcacc 2700
caccagatgt atgtgtggag ttatgggtgt actgtgtggg agctgatgac tttttggggc 2760
aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg 2820
ctgccccagc ccccatctg caccattgat gtctacatga tcatgggtcaa atgttgatg 2880
60 attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gagttgggtg ctgaattctc ccgcatggcc 2940
agggaccccc agcgctttgt ggtcatccag aatgaggact tggggccagc cagtcccttg 3000
gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

5 gaggagtatc tgggtaccca gcagggtctc ttctgtccag accctgcccc gggcgctggg 3120
 ggcattggtcc accacaggca ccgcagctca tctaccagga gtggcggtgg ggacctgaca 3180
 ctagggtctgg agccctctga agaggaggcc cccaggtctc cactggcacc ctccgaaggg 3240
 gctgggtccg atgtatttga tgggtgacctg ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagg 3300
 ctccccacac atgaccccag ccctctacag cgggtacagt aggaccccac agtaccctctg 3360
 ccctctgaga ctgatggcta cgttgccccc ctgacctgca gccccagcc tgaatatgtg 3420
 aaccagccag atgttcggcc ccagccccct tcgccccgag agggccctct gcctgctgcc 3480
 cgacctgtg gtgccactct ggaaagggcc aagactctct cccaggga gaatgggggtc 3540
 gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc gtggagaacc ccgagtactt gacaccccag 3600
 10 ggaggagtctg cccctcagcc ccacctcct cctgccttca gcccagcctt cgacaacctc 3660
 tattactggg accaggacc accagagcgg ggggtccac ccagcacctt caaagggaca 3720
 cctacggcag agaaccaga gtacctgggt ctggacgtgc cagtgtga 3768

15 <210> 53
 <211> 1986
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> ERBB3
 <310> XM006723

25 <400> 53
 atgcacaact tcagtgtttt ttccaatttg acaaccattg gaggcagaag cctctacaac 60
 cggggtctct cattgttgat catgaagaac ttgaatgtca catctctggg ctcccgatcc 120
 ctgaaggaaa ttagtgctgg gcgtatctat ataagtcca ataggcagct ctgctaccac 180
 cactctttga actggaccaa ggtgcttcgg gggcctacgg aagagcgact agacatcaag 240
 cataatcggc cgcgagaga ctgctgggca gagggcaaag tgtgtgacct actgtgctcc 300
 30 tctgggggat gctggggccc aggcctggt cagtgttgt cctgtcgaaa ttatagccga 360
 ggaggtgtct gtgtgaccca ctgcaacttt ctgaatgggg agcctcgaga atttgcccat 420
 gaggcgaat gcttctcctg ccaccggaa tgccaaccca tggagggcac tgccacatgc 480
 aatggctcgg gctctgatac ttgtgtcaa tgtgccatt ttcgagatgg gcccactgt 540
 gtgagcagct gccccatgg agtcctaggt gccaaaggcc caatctacaa gtaccagat 600
 35 gttcagaatg aatgtcggcc ctgccatgag aactgcaccc aggggtgtaa aggaccagag 660
 ettcaagact gtttaggaca aacactggtg ctgatcgcca aaacctatct gacaatggct 720
 ttgacagtga tagcaggatt ggtagtatt ttcatgatgc tgggcggcac tttctctac 780
 tggcgtgggc gccggattca gaataaaagg gctataggc gatacttggg acggggtgag 840
 agcatagagc ctctggacce cagtgaagag gctaacaaag tcttggccag aatcttcaaa 900
 40 gagacagagc taaggaaagt taaagtgtt ggctcgggtg tctttggaac tgtgcacaaa 960
 ggagtgtgga tccctgaggg tgaatcaatc aagattccag tctgcattaa agtcattgag 1020
 gacaagagtg gacggcagag ttttcaagct gtgacagatc atatgctggc cattggcagc 1080
 ctggaccatg cccacattgt aaggctgctg ggactatgcc cagggtcatc tctgcagctt 1140
 gtcactcaat atttgectct gggttctctg ctggatcatg tgagacaaca cgggggggca 1200
 45 ctggggccac agctgctgct caactgggga gtacaaattg ccaagggaat gtactacctt 1260
 gaggaacatg gtatggtgca tagaaacctg gctgcccga acgtgtact caagtacccc 1320
 agtcaggttc aggtggcaga ttttggtgtg gctgacctgc tgcctcctga tgataagcag 1380
 ctgctatata gtgaggccaa gactccaatt aagtggatgg cccttgagag tatccacttt 1440
 gggaaatata cacaccagag tgatgtctgg agctatggtg tgacagtgtg ggagttgatg 1500
 50 accttcgggg cagagcccta tgcagggcta cgattggctg aagtaccaga cctgctagag 1560
 aagggggagc ggttggcaca gccccagatc tgcacaattg atgtctacat ggtgatggtc 1620
 aagtgttga tgattgatga gaacattcgc ccaaccttta aagaactagc caatgagttc 1680
 accaggtgg cccgagacc accacggtat ctggtcataa agagagagag tgggcttggg 1740
 atagcccctg ggccagagcc ccattggtctg acaaacaaga agctagagga agtagagctg 1800
 55 gagccagaac tagacctaga cctagacttg gaagcagagg aggacaacct ggcaaccacc 1860
 acactgggct ccgccctcag cctaccagtt ggaacactta atcgccacg tgggagccag 1920
 agccttttaa gtccatcatc tggatacatg cccatgaacc agggtaattct tgggggtctt 1980
 ccttag 1986

60 <210> 54
 <211> 1437

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
5 <302> ERBB4
<310> XM002260

<400> 54
10 atgatgtacc tggaagaaag acgactcggt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gattttgggc tagccagact cttggaagga 120
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaatggat ggctctggag 180
tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240
tgggaactga tgacctttgg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgag agaaatccct 300
gatttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360
15 atgggtcatgg tcaaatgttg gatgatgat gctgacagta gacctaaatt taaggaaactg 420
gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagttat tcagggtgat 480
gatcgatga agcttcccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gactacttgg tccctcaggc tttcaacatc 600
ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
20 agccctcctc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720
tttctgtctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
gtcctctgtg cacagggtgc tactgctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840
ctacgcaagc cagtggcacc ccattgtccaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900
gaccccaccg tgtttgccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaaggttac 960
25 atgactccta tgcgagacaa acccaacaa gaatacctga atccagtga ggagaacctt 1020
ttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatccga atacacaat 1080
gcatccaatg gtccacccaa ggccgaggat gattatgtga atgagccact gtacctcaac 1140
acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tacctgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaacct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260
30 agcacccttc agcaccacga ctacctgcag gactacagca caaaatattt ttataaacag 1320
aatggcgga tccggctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctcctg 1380
aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437

35 <210> 55
<211> 627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF10
<310> NM004465

<400> 55
45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagcctttc cccacctgcc cggctgtctgc 60
tgctgtctgt ttttgttgt gttcttggtg tcttccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120
ggtcaggaca tgggtgtcac agaggccacc aactcttctt cctctcctt ctctctcctt 180
tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240
aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300
50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcggagtt 360
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420
tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaatgga 480
tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540
aatggaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaaacac ctctgctcac 600
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag 627

<210> 56
<211> 679
60 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF11
 <310> XM008660

5 <400> 56
 aatggcgggc ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgag agccccggggg 60
 cagccggcgc gtgtcggcgc agcggcgcgt gtgtccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120
 gaagcagctc ctcacccctgc tgtccaaggt gcgactgtgc gggggcgggc ccgcgcggcc 180
 ggaccgcggc ccggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
 10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
 cttcaccacac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgtct tacagtccgc cgcatttcac 420
 agctgagtggt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
 tctctaccgc cagcgtcggt ctggccgggc ctggtacctc ggctggaca aggagggcca 540
 15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gccactttc tgcccaagct 600
 cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660
 cagtccccct gccccctga 679

20 <210> 57
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF12
 <310> NM021032

<400> 57
 30 atgggtgcgg cgatagccag ctccctgata cggcagaagc ggccaggcgag ggagtccaac 60
 agcgaaccgag tgtcgccctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120
 .tgccgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180
 ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggt attcagccag 240
 caggatatact tctgcagat gcacccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaaggga 360
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatggt 420
 ttcactccag aatgcaaatt caaggatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
 tccactactgt accgacgca agaatcaggc cgagcttggg ttctgggact caataaagaa 540
 ggtcaaatga tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
 gggcgttcaa ggaaaagttc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> FGF13
 <310> XM010269

<400> 58
 55 atggcgggcg ctatcgccag ctgcgtcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc cccagcaaaag gcaagaccag ctgcgcacaaa 120
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcggct ccaagaagag gcgcagaaga 180
 agaccagagc ctacgcttaa gggatagtt accaagctat acagccgaca aggtaccac 240
 ttgcagctgc aggcgatgg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300
 60 ctgtttaacc tcatccctgt gggctctgca gtggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggaatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420
 tgcaaatca aagaatcagt gtttgaaaaa tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

	cgtcagcagc	agtcaggccg	aggggtggtat	ctgggtctga	acaaagaagg	agagatcatg	540
	aaaggcaacc	atgtgaagaa	gaacaagcct	gcagctcatt	ttctgcctaa	accactgaaa	600
	gtggccatgt	acaaggagcc	atcactgcac	gatctcacgg	agttctcccg	atctggaagc	660
5	gggaccccaa	ccaagagcag	aagtgtctct	ggcgtgctga	acggaggcaa	atccatgagc	720
	cacaatgaat	caacgtag					738
	<210>	59					
10	<211>	624					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
15	<302>	FGF16					
	<310>	NM003868					
	<400>	59					
	atggcagagg	tggggggcg	cttcgcctcc	ttggactggg	atctacacgg	cttctcctcg	60
20	tctctgggga	acgtgccctt	agctgactcc	ccaggtttcc	tgaacgagcg	cctggggccaa	120
	atcgaggggg	agctgcagcg	tggctcacc	acagacttcg	cccacctgaa	ggggatcctg	180
	cggcgccgcc	agctctactg	ccgcaccggc	ttccacctgg	agatcttccc	caacggcacg	240
	gtgcacggga	cccgccacga	ccacagccgc	ttcggaatcc	tggagtattat	cagcctggct	300
	gtggggctga	tcagcatccg	gggagtgga	tctggcctgt	acctaggaat	gaatgagcga	360
25	ggagaactct	atgggtcgaa	gaaactcaca	cgtgaatgtg	ttttccggga	acagtttgaa	420
	gaaaactggt	acaacaccta	tgcctcaacc	ttgtacaaac	attcggactc	agagagacag	480
	tattacgtgg	ccctgaacaa	agatggctca	ccccgggagg	gatacaggac	taaacgacac	540
	cagaaattca	ctcacttttt	accagggcct	gtagatcctt	ctaagtgtcc	ctccatgtcc	600
	agagacctct	ttcactatag	gtaa				624
30	<210>	60					
	<211>	651					
	<212>	DNA					
35	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	FGF17					
	<310>	XM005316					
40	<400>	60					
	atgggagccg	cccgccctgt	gcccaccttc	actctgtgct	tacagctgct	gattctctgc	60
	tgtcaaactc	agggggagaa	tcaccctgt	cctaatttta	accagtagct	gagggaccag	120
	ggcgccatga	ccgaccagct	gagcaggcgg	cagatcccg	agtaccaact	ctacagcagg	180
45	accagtggca	agcacgtgca	ggtcaccggg	cgtcgcctct	ccgccaccgc	cgaggacggc	240
	aacaagtttg	ccaagctcat	agtggagacg	gacacgtttg	gcagccgggt	tcgcatcaaa	300
	ggggctgaga	gtgagaagta	catctgtatg	aacaagaggg	gcaagctcat	cgggaagccc	360
	agcgggaaga	ccaagactg	cgtgtttcac	gagatcgtgc	tggagaacaa	ctatacggcc	420
	ttccagaacg	cccggcacga	gggctgggtc	atggccttca	cgcggcaggg	gcggccccgc	480
50	caggcttccc	gcagccgcga	gaaccagcgc	gaggcccact	tcatcaagcg	cctctaccaa	540
	ggccagctgc	ccttccccaa	ccacgccgag	aagcagaagc	agttcgagtt	tgtgggctcc	600
	gccccacccc	gccggaccaa	gcgcacacgg	cggccccagc	ccctcacgta	g	651
	<210>	61					
55	<211>	624					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
60	<302>	FGF18					
	<310>	AF075292					

<400> 61
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttcctgct gctgtgcttc 60
 caggtacagg tgctggttgc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 5 accagtgagg aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccggcg cgaggatggg 240
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300
 ggcaaggaga cgggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatggacca gcaaggagtg tgtgttcac gaggaaggtt tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctggtag gtgggcttca ccaagaaggg gcggccggcg 480
 10 aagggcccca agaccggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggccca cacaccctgc ctag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

<400> 62
 25 atgcggagcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggcctg 60
 gccgggcgcc ccctcgctt ctcggacgcg gggccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc ggccccacg ggtctctccag ctgcttcctg 180
 cgcctccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttgctg 240
 gagatcaagg cagtgcctct gcggaccgtg gccatcaagg cgtgacacag cgtgcggtag 300
 30 ctctgcatgg gcgcgacgg caagatgcag gggctgcttc agtactcgga ggaagactgt 360
 gctttcgagg aggagatccg cccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccgtct ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggccttctt 480
 ccactctctc atttctgcc catgctgcc atggctccag aggagcctga ggacctcagg 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg ccctggaga ccgacagcat ggacctattt 600
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

<210> 63
 <211> 468
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 63
 45 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
 gggaattaca agaagcccaa actcctctac ttagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120
 cttccggatg gcacagtggg tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctcaagtgcg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatata ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420
 ggccagaaaag caatcttgtt tctcccctg ccagtctctt ctgattaa 468

<210> 64
 55 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 60 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
 atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcggcc tggagggtt gggccagcag 60
 gtgggttgcg atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgcgcgtgct gggcgagcgc 120
 5 aggagcgcgg cggagcggag cgcccgcggc gggcggggg ctgcgcagct ggcgcacctg 180
 cagcgcatcc tgcgcgcggc gcagctctat tgcgcacccg gcttccacct gcagatcctg 240
 cccgacggca gcgtgcaggg caccggcgag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agaggtgtgg acagtgggtc ctatcttgga 360
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catcttttagg 420
 10 ggcagctttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgcagg 540
 tccaagaggg atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF21
 <310> XM009100

<400> 65
 25 atggactcgg acgagaccgg gttcgagcac tcaggactgt gggttttctgt gctggctggg 60
 cttctgctgg gagcctgccg ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg cccagcagac agaagcccac 180
 ctggagatca gggaggatgg gacggtgggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240
 30 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactc tgggagtcaa gacatccagg 300
 ttctgtgccc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420
 ggcctcccgc tgcacctgcc agggaaacaag tccccacacc gggacctgac accccgagga 480
 ccagctcgct tcctgccact accaggcctg cccccgcac tcccggagcc accccggaatc 540
 ctggccccc agcccccga tgtgggtctc tcggacctc tgagcatggg gggaccttcc 600
 35 cagggccgaa gccccagcta cgcttctga 630

<210> 66
 <211> 513
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF22
 45 <310> XM009271

<400> 66
 atgcgcccgc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60
 50 gcgggaaccc cgagcgcgct gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120
 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttctgc gcgtggatcc cggcgggcgc 180
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
 gtggcgctcg tggatcatca agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgcggg 300
 ggcgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggtccggga gcgcatcgaa 360
 55 gagaacggcc acaaaccta cgctcacag cgctggcgcc gccgcggcca gcccatgttc 420
 ctggcgctgg acaggagggg ggggccccgg ccaggcggcc ggacgcggcg gtaccacctg 480
 tccgcccact tcctgccctg cctggtctcc tga 513

<210> 67
 60 <211> 621
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF4
 <310> NM002007

5

<400> 67
 atgtcggggc cggggacggc cgcggtagcg ctgctcccg cggtcctgct ggcccttgctg 60
 gcgccttggg cggggccgagg gggcgccgcc gcaccactg caccacaacgg cactgctggag 120
 gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgcccgtg 180
 10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcgcgccg gcgactacct gctgggcatc 240
 aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcatcggct tccacctcca ggcgctcccc 300
 gacggccgca tcggcgggcg gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
 gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc gggtcttcgt ggccatgagc 420
 agcaagggca agctctatgg ctgcgccctt ttcaccgatg agtgcacgtt caaggagatt 480
 15 ctcttccca acaactacaa cgctacgag tcctacaagt acccggcgt gttcatcgcc 540
 ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtgt cgcccaccat gaaggtcacc 600
 cacttctctc ccaggctgtg a 621

20

<210> 68
 <211> 597
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25

<300>
 <302> FGF6
 <310> NM020996

<400> 68
 30 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctagggcatc 60
 ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcctgca ggcaccctg ccaacaacac gctgctggac 120
 tcgaggggct ggggcaccct gctgtccagg tctcgcgcg ggctagctgg agagattgcc 180
 ggggtgaact gggaaagtgg ctatttgggt gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
 aacgtgggca tcggctttca cctccagggt ctccccgacg gccggatcag cgggaccac 300
 35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
 tttggagtga gaagtgccct ctctgttggc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420
 cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480
 tacgagtcag acttgtacca agggacctac attgcctga gcaaatacgg acgggtaaa 540
 40 cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

<210> 69
 <211> 150
 <212> DNA
 45 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF7
 <310> XM007559

50

<400> 69
 atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
 aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
 55 tggaaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

<210> 70
 <211> 628
 <212> DNA
 60 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF9

<310> XM007105

<400> 70

5	gatggctccc	ttaggtgaag	ttgggaacta	tttcggtgtg	caggatgagg	taccgtttgg	60
	gaatgtgccc	gtgttgccgg	tggacagccc	ggttttgtta	agtgaccacc	tgggtcagtc	120
	cgaagcaggg	gggtccccca	ggggaccggc	agtcacggac	ttggatcatt	ttaaaggggat	180
	tctcagggcg	aggcagctat	actgcaggac	tggatttcac	ttagaaatct	tccccaatgg	240
	tactatccag	ggaaccagga	aagaccacag	ccgatttggc	attctggaat	ttatcagtat	300
10	agcagtgggc	ctggtcagca	ttcgaggcgt	ggacagtggg	ctctacctcg	ggatgaatga	360
	gaagggggag	ctgtatggat	cagaaaaact	aaccaagag	tgtgtattca	gagaacagtt	420
	cgaagaaaac	tggataata	cgtactcatc	aaacctatat	aagcacgtgg	acactggaag	480
	gcgatactat	gttgcatata	ataaagatgg	gaccccgaga	gaagggacta	ggactaaacg	540
	gcaccagaaa	ttcacacatt	ttttacctag	accagtggac	cccacaaaag	tacctgaact	600
15	gtataaggat	attctaagcc	aaagttaga				628

<210> 71

<211> 2469

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

25 <310> NM000604

<400> 71

	atgtggagct	ggaagtgcct	cctcttcttg	gctgtgctgg	tcacagccac	actctgcacc	60
	gctagggcgt	ccccgacctt	gcctgaacaa	gcccagccct	ggggagcccc	tgtggaagtg	120
30	gagtccttcc	tgggtccacc	cggtagcctg	ctgcagcttc	gctgtcggct	gcgggacgat	180
	gtgcagagca	tcaactggct	gcgggacggg	gtgcagctgg	cggaaagcaa	ccgcaccggc	240
	atcacagggg	aggaggtgga	ggtgcaggac	tccgtgcccc	cagactccgg	cctctatgct	300
	tgcgtaacca	gcagcccttc	gggcagtgc	accacctact	tctccgtcaa	tgtttcagat	360
	gctctccctc	cctcggagga	tgatgatgat	gatgatgact	cctcttcaga	ggagaaagaa	420
35	acagataaca	ccaaacccaa	ccgtatgccc	gtagctccat	attggacatc	cccagaaaag	480
	atggaaaaga	aattgcatgc	agtgcgggct	gccaagacag	tgaagtcca	atgcccttcc	540
	agtgggaccc	caaacccacc	actgcgctgg	ttgaaaaatg	gcaaaagaat	caaacctgac	600
	cacagaattg	gaggtacaa	ggtccgttat	gccacctgga	gcatacata	ggactctgtg	660
	gtgccctctg	acaagggcaa	ctacacctgc	attgtggaga	atgagtacgg	cagcatcaac	720
40	cacacatacc	agctggatgt	cgtggagcgg	tcccctcacc	ggcccatcct	gcaagcaggg	780
	ttgcccgcca	acaaaacagt	ggccctgggt	agcaacgtgg	agttcatgtg	taaggtgtac	840
	agtgaccggc	agccgcacat	ccagtggcta	aagcacatcg	aggatgaatg	gagcaagatt	900
	ggcccagaca	acctgcctta	tgtccagatc	ttgaagactg	ctggagttaa	taccaccgac	960
	aaagagatgg	aggtgcttca	cttaagaaat	gtctcctttg	aggacgcagg	ggagtatacg	1020
45	tgcttggcgg	gtaactctat	cggactctcc	catcactctg	catggttgac	cgttctggaa	1080
	gccctggaag	agaggccggc	agtgtgacc	tgcgccctgt	acctggagat	catcatctat	1140
	tgcacagggg	ccttcctcat	ctcctgcatg	gtggggctcg	tcacgtctca	caagatgaag	1200
	agtggtaacca	agaagagtga	cttcacagc	cagatggctg	tgcacaagct	ggccaagagc	1260
	atccctctgc	gcagacaggt	aacagtgtct	gctgactcca	gtgcatccat	gaactctggg	1320
50	gttcttcttg	ttcggccatc	acggctctcc	tccagtggga	ctcccatgct	agcaggggtc	1380
	tctgagtatg	agcttcccga	agaccctcgc	tgggagctgc	ctcgggacag	actggtctta	1440
	ggcaaaccct	tgggagaggg	ctgctttggg	caggtggtgt	tggcagaggg	tatcgggctg	1500
	gacaaggaca	aaccacaacc	tgtgaccaa	gtggctgtga	agatgttgaa	gtcggagcga	1560
	acagagaaag	acttgtcaga	cctgatctca	gaaatggaga	tgatgaagat	gatcgggaag	1620
55	cataagaata	tcataaacct	gctggggggc	tgcacgcagg	atggtccctt	gtatgtcatc	1680
	gtggagtatg	cctccaaggg	caacctgcgg	gagtacctgc	aggcccgagg	gccccacagg	1740
	ctggaatact	gctacaaccc	cagccacaac	ccagaggagc	agctctcctc	caaggacctg	1800
	gtgtcctcgc	cctaccaggt	ggcccaggcg	atggagtatc	tggcctccaa	gaagtgcata	1860
	caccgagacc	tggcagccag	gaatgtcctg	gtgacagagg	acaatgtgat	gaagatagca	1920
60	gactttggcc	tgcacgggga	cattcaccac	atcgactact	ataaaaagac	aaccaacggc	1980
	cgactgcctg	tgaagtggat	ggcaccggag	gcattatttg	accggatcta	caccaccagc	2040
	agtgatgtgt	ggtctttcgg	ggtgctcctg	tgggagatct	tcactctggg	cggctcccca	2100

	tacccccggtg	tgccctgtgga	ggaacttttc	aagctgctga	aggagggtca	cgcgatggac	2160
	aagcccagta	actgcaccaa	cgagctgtac	atgatgatgc	gggactgctg	gcatgcagtg	2220
	ccctcacaga	gacccacctt	caagcagctg	gtggaagacc	tggaccgcat	cgtggccttg	2280
5	acctccaacc	aggagtaacct	ggacctgtcc	atgccccctg	accagtactc	ccccagcttt	2340
	cccgacaccc	ggagctctac	gtgctctca	ggggaggatt	ccgtcttctc	tcatgagccg	2400
	ctgcccagg	agccctgcct	gcccgcacac	ccagcccagc	ttgccaatgg	cggactcaaa	2460
	cgccgctga						2469
10	<210>	72					
	<211>	2409					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
15	<300>						
	<302>	FGFR4					
	<310>	XM003910					
	<400>	72					
20	atgcggtgc	tgctggccct	gttgggggtc	ctgctgagtg	tgctggggcc	tccagtcttg	60
	tccctggagg	cctctgagga	agtggagctt	gagccctgcc	tggctcccag	cctggagcag	120
	caagagcagg	agctgacagt	agcccttggg	cagcctgtgc	ggctgtgctg	tgggcgggct	180
	gagcgtgggtg	gccactggta	caaggagggc	agtgccttgg	cacctgctgg	ccgtgtacgg	240
25	ggctggaggg	gcccgtctga	gattgccagc	ttcctacctg	aggatgctgg	ccgtaccttc	300
	tgcctggcac	gaggctccat	gatcgtcctg	cagaatctca	ccttgattac	aggtgactcc	360
	ttgacctcca	gcaacgatga	tgaggacccc	aagtccata	gggacctctc	gaataggcac	420
	agttaccccc	agcaagcacc	ctactggaca	cacccccagc	gcatggagaa	gaaactgcat	480
	gcagtacctg	cggggaacac	cgtcaagttc	cgctgtccag	ctgcaggcaa	ccccacgccc	540
	accatccgct	ggcttaagga	tggacaggcc	tttcatgggg	agaaccgcat	tggaggcatt	600
30	cggctgcgcc	atcagcactg	gagtcctcgt	atggagagcg	tgggtgcctc	ggaccgcggc	660
	acatacacct	gcctggtaga	gaacgctgtg	ggcagcatcc	gttataacta	cctgctagat	720
	gtgctggagc	ggtccccgca	ccggcccatc	ctgcaggccg	ggctcccggc	caacaccaca	780
	gccgtgggtg	gcagcgacgt	ggagctgctg	tgaaggtgt	acagcgatgc	ccagccccac	840
	atccagtggc	tgaagcacat	cgtcatcaac	ggcagcagct	tccgagccga	cggtttcccc	900
35	tatgtgcaag	tcctaagac	tgcacacatc	aatagctcag	aggtggagggt	cctgtacctg	960
	cggaaacgtgt	cagccgagga	cgcaggcgag	tacacctgcc	tccgaggcaa	ttccatccgc	1020
	ctctcctacc	agtctgcctg	gtcacgggtg	ctgccagagg	aggaccccac	atggaccgca	1080
	gcagcgcccc	aggccaggta	tacggacatc	atcctgtacg	cgtcggggctc	cctggccttg	1140
40	gctgtgctcc	tgctgctggc	caggctgtat	cgagggcagg	cgtctccacg	ccggcacccc	1200
	cgcccgcccg	ccactgtgca	gaagctctcc	cgcttccctc	tggcccgaca	gttctccctg	1260
	gagtcagggt	cttccggcaa	gtcaagctca	tcctctggta	gaggcgtgcy	ttctctctcc	1320
	agcggccccg	ccttgctcgc	cggcctcgtg	agtctagatc	tacctctcga	cccactatgg	1380
	gagttcccc	gggacaggct	ggtgcttggg	aagccccctag	gcgagggtcg	ctttggccag	1440
45	gtgtacgtg	cgaggccctt	tggcatggac	cctgcccggc	ctgaccaacc	cagcactgtg	1500
	gccgtcaaga	tgtctaaaga	caacgcctct	agcaaggacc	tggccgacat	gggtctcggag	1560
	atggagggtga	tgaagctgat	cggccgcacac	aagaacatca	tcaacctgct	ttggtgtctgc	1620
	accaggaag	ggccccctgta	cgtgatcgtg	gagtgcccg	ccaagggaaa	cctgcggggag	1680
	ttcctgcggg	cccggcgccc	cccaggcccc	gacctcagcc	ccgacgggtcc	tccgagcagt	1740
50	gaggggccgc	tctccttccc	agtccctggc	tcctgcccct	accagggtggc	ccgaggcatg	1800
	cagtatctcg	agtcctggaa	gtgtatccac	cggagacctg	ctgcccgcaa	tgtgtctggtg	1860
	actgaggaca	atgtgatgaa	gattgtgtgac	tttgggctgg	cccgcggcgt	ccaccacatt	1920
	gactactata	agaaaaccag	caacggccgc	ctgcctgtga	agtggatggc	gcccagggcc	1980
	ttgtttgacc	gggtgtacac	acaccagagt	gacgtgtggt	cttttgggat	cctgctatgg	2040
	gagatcttca	ccctcggggg	ctccccgtat	cctggcatcc	cgggtggagga	gtgtttctcg	2100
55	ctgctgcggg	agggacatcg	gatggaccga	cccccaactc	gccccccaga	gctgtacggg	2160
	ctgatgcgtg	agtgtctggca	cgcagcggcc	tcccagaggc	ctaccttcaa	gcagctggtg	2220
	gaggcgctgg	acaaggtcct	gctggccgtc	tctgaggagt	acctcgacct	cgcctgacc	2280
	ttcgggacct	attccccctc	tggttggggac	gccagcagca	cctgtctctc	cagcgattct	2340
	gtcttcagcc	acgaccccc	gccattggga	tccagctcct	tccccctcgg	gtctgggggtg	2400
60	cagacatga						2400

<210> 73
<211> 1695
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5

<300>
<302> MT2MMP
<310> D86331

10

<400> 73
atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60
cggcggcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120
tttagcatcc agaactacac ggagaagttg ggctggtacc actcgatgga ggcggtgcgc 180
agggccttcc gcgtgtggga gcaggccacg cccctggtct tccaggaggt gccctatgag 240
15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
cacggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtggctttc tggcccacgc ctatttcctt 360
ggccccggcc taggggggga caccattttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420
actgacctgc atggaacaaa cctcttcctg gtggcagtg atgagctggg ccacgcgctg 480
gggctggagc actccagcaa cccaatgcc atcatggcg cgttctacca gtggaaggac 540
20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacgggtacc 600
ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctccccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
cggcctgacc accggccgcc ccggcctccc cagccaccac cccaggtgg gaagccagag 720
cgcccccaaa agccggggccc ccagtcacg ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780
ggcccccaaa tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgagg ggagatgttc 840
25 gtgttcaagg gccgctgggt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
atgcccctcg ggcacttctg cgttgggtctg cccggtgaca tcagtgtgc ctacgagcgc 960
caagacggtc gttttgtctt tttcaaagggt gaccgctact ggctctttcg agaagcgaac 1020
ctggagcccc gctaccacaa gccgtgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
attgacacgg ccatctgggt ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gcccatcagt 1200
gtctggcagg ggatccctgc ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgcct gcggatggag 1320
cccgctacc ccaagtcctat cctgcgggac tcatgggct gccaggagca cgtggagcca 1380
ggcccccgat ggcccgacgt ggcccgccgc cccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440
35 ggggcggaca gcgcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggactttgg ggccgggggtc 1500
aacaaggaca ggggcagccg cgtgggtggt cagatggagg aggtggcacg gacggtgaac 1560
gtggtgatgg tgctgggtgcc actgctgctg ctgctctgcg tcctgggect cacctacgcg 1620
ctggtgcaga tgcagcgcaa ggtgcccc cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgctg 1680
caggagtggt tctga 1695

40

<210> 74
<211> 1824
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45

<300>
<302> MT3MMP
<310> D85511

50

<400> 74
atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggtatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tbtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggtacacctt caccgactga cccagaaatg 180
55 tcagtgtgct gctctgcaga gaccatgcag tctgccctag ctgccatgca gcagttctat 240
ggcattaaca tgacagggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
ccaaaagtag gagacctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
60 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt cctacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540
gatgtggata taaccattat ttttgcattt ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600
ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac cagggaattgg aggagatacc 660

5 ctttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 tttctttagt cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacetaat 840
 gatgatttac agggcatcca gaagatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggtgaccc aaggaaaaat 960
 gacaggccaa aacctcctcg gctccaacc ggagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
 10 gggaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
 cctggttacc ctcattgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggatttgat 1320
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggtatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 aaagggatcc ctgaatctcc tcagggagca ttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
 15 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
 tatccaagat ccattctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
 gaaggacaca gcccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 actgtgaaag ccattagctat tgcattcccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgatttg 1740
 gtttacactg gtgtccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 20 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

<210> 75
 <211> 1818
 25 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MT4MMP
 30 <310> AB021225

<400> 75
 atgcccgcgc gcgcagcccc gggacccggc ccgcccgcgc cagggcccgc actctcgcgc 60
 ctgcgcgtgc tgcgcgtgc gctgctgctg ctgctggcgc tggggacccg cgggggctgc 120
 35 gccgcgcgcg aaccgcgcgc gcgcgcgcgc gacctcagcc tgggagtggg gtggctaagc 180
 aggttcgggtt acctgcccc ggctgacccc acaacagggc agctgcagac gcaagaggag 240
 ctgtctaagg ccattcacagc catgcagcag ttgtgtggcc tggaggccac cggtatcctg 300
 gacgaggcca ccttgcccct gatgaaaacc ccacgctgct ccctgccaga cctccctgtc 360
 ctgacccagg ctgcgaggag acgcccaggct ccagccccc ccaagtggaa caagaggaaac 420
 40 ctgtcgtgga ggggtccggac gttcccacgg gactcaccac tggggcacga cacggtgctg 480
 gcaactcatgt actacgccct caaggtcttg agcgacattg cgtccctgaa ctccacagag 540
 gtggcgggca gcaccgccga catccagatc gacttctcca agccgcacca taacgacggc 600
 taccctctcg acgcccggcg gcaccgtgac cagccttct tccccggcca ccaccacacc 660
 gccgggtaca cccactttaa cgatgacgag gctgggacct tccgtctctc ggtgcccac 720
 45 gggatggacc tgtttgcagt ggctgtccac gagtttggcc acgccattgg gttaagccat 780
 gtggccgctg cacactccat catgcggcgc tactaccagg gcccggtggg tgacccgctg 840
 cgctacgggc tccccacga ggacaagggt cgcgtctggc agctgtacgg tgtgccccag 900
 tctgtgtctc ccacggcgca gcccgaggag cctccccctg tggcgagacc ccagacaac 960
 cgggtccagcg ccccggccag gaaggacgtg cccacacagat gcagactca ctttgacgcg 1020
 50 gtggcccaga tccgggggtga agctttcttc ttcaaaggca agtacttctg gcggtgacg 1080
 cgggaccggc acctggtgtc cctgcagccg gcacagatgc accgcttctg gcggggcctg 1140
 ccgctgcacc tggacagcgt ggacgcccgt tacgagcgca ccagcgacca caagatcgct 1200
 ttctttaaag gagacaggta ctgggtgttc aaggacaata acgtagagga aggatacccc 1260
 cgccccgtct ccgacttcag cctcccgctt ggccggcatc acgtgcctt ctctggggcc 1320
 55 cacaatgaca ggacttattt cttaaggac cagctgtact ggcgctacga tgaccacacg 1380
 aggcacatgg accccggcta ccccgcccag agccccctgt ggaggggtgt cccagcacg 1440
 ctggacgacg ccattgcgtg gtcgacggt gctcctact tcttccgtgg ccaggagtac 1500
 tggaaagtgc tggatggcga ctggagggtg gcacccgggt acccacagtc cacggcccgg 1560
 gactggctgg tgtgtggaga ctacaggcc gtaggatctg tggctgcccc cgtggacgcg 1620
 60 gcagaggggc cccgcgcccc tccaggacaa catgaccaga gccgctcgga ggacgggttac 1680
 gaggtctgct catgcacctc tggggcatcc tctccccggg gggccccagg cccactgggt 1740
 gctgccacca tgcgtgctgt gctgccgcca ctgtcaccag gcgcccctgt gacagcggcc 1800

caggccctga cgctatga

1818

5 <210> 76
<211> 1938
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> MT5MMP
<310> AB021227

<400> 76
atgccgagga gccggggcgg ccgcgccgg ccggggccgc cgcgcgcgc gccgcgcgc 60
15 ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgg gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120
cccgcgctct gctgcctccc gggcgccgcg cgggcggcgg cggcgccgcg gggggcaggg 180
aaccgggcag cgggtggcgg ggcgggtggc cgggcggacg aggcggaggg gcccttcgcc 240
gggcagaact ggttaaagtc ctatggctat ctgcttcctt atgactcacg ggcattctgc 300
ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360
20 ccggtcaccg gtgtgttga tcagacaacg atcgagtga tgaagaaacc ccgatgtggt 420
gtccctgatc acccccactt aagccgtagg cggagaaaca agcgtatgc cctgactgga 480
cagaagtga ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
gagctagaca cgcggaaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgaccca 600
ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagtg accggaagga ggcagacatc 660
25 atgatctttt ttgcttctgg tttccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720
ttcctggccc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacaccca ctttgactcc 780
gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctggtggct 840
gtgcatgagc tggggccacg cgtgggactg gagcactcca gcgacccag cgcctcatg 900
gcgcctttct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgtatctccag 960
30 ggcattccaga agatctatgg accccagcc gagcctctgg agcccacaag gccactccct 1020
acactccccg tccgcaggat ccactcacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080
ccccctcggc cgcctctcgg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140
gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcg 1200
tggtttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260
35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcacgcac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320
gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg tttaaggagg tgacggtgga gcctgggtac 1380
ccccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgccccgtg aaggcattga cacagctctg 1440
cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaaggc agcgtacttg gcgtacagc 1500
gaggagcggc gggccacgga ccctggttac cctaagccca tcaccgtgtg gaagggcac 1560
40 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aaggaaggat attacaccta tttctacaag 1620
ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctaccgcgc 1680
aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
cggctgcccc aggcagacgt ggacatcatg gtgacatca acgatgtgcc gggctccgtg 1800
aacgccgtgg ccgtggtcat ccctgcac 1860
45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcggcca 1920
gtccaggaat ggggtgtga 1938

50 <210> 77
<211> 1689
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> MT6MMP
<310> AJ27137

<400> 77
atggcgctgc ggctccggt tctggcgtg ctgcttctgc tgcctggcacc gcccgcgcc 60
60 gcccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctgggcgtgg actggctgac tcgctatggt 120
tacctgccgc caccacccc tgcccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180
gccatcaaa gtcacagag gttcgcggg ctgcccggaga ccggccgcac ggaccaggg 240

5 acagtggcca ccatgcgtaa gccccgctgc tccctgcctg acgtgctggg ggtggcgggg 300
 ctgggtcaggc ggcgtcgccg gtacgctctg agcggcagcg tgtggaagaa gcgaaccctg 360
 acatggaggg tacgttcctt cccccagagc tcccagctga gccaggagac cgtgcgggtc 420
 ctcatgagct atgccctgat ggccctggggc atggagtcag gcctcacatt tcatgaggtg 480
 gattcccccc agggccagga gcccgacatc ctcatcgact ttgcccgcg cttccaccag 540
 gacagctacc ccttcgacgg gttggggggc accctagccc atgccttctt ccctggggag 600
 caccocatct ccggggacac tcactttgac gatgaggaga cctggacttt tgggtcaaaa 660
 gacggcgagg ggacggacct gtttgccgtg gctgtccatg agtttggcca cgccctgggc 720
 ctggggccact cctcagcccc caactccatt atgaggccct tctaccaggg tccggtgggc 780
 10 gaccctgaca agtaccgctt gtctcaggat gaccgcatg gcctgcagca actctatggg 840
 aaggcgcccc aaaccccata tgacaagccc acaaggaaac ccctggctcc tccgccccag 900
 cccccggcct cgccacacac cagcccatcc tccccatcc ctgatcgatg tgagggcaat 960
 tttgacgcca tcgccaacat ccgaggggaa actttcttct tcaaaggccc ctggttcttg 1020
 cgctccgaca gctgggtgcc ccgcgacccg cacggctgca ccgcttcttg 1080
 15 gaggggctgc ccgcccaggt gaggtgggtg caggccgctt atgctcgga ccgagacggc 1140
 cgaatcctcc tctttagcgg gccccagttc tgggtgttcc aggaccggca gctggagggc 1200
 ggggcgcggc cgctcacgga gctggggctg cccccgggag aggaggtgga cgccgtgttc 1260
 tcgtggccac agaacgggaa gacctacctg gtccgcggcc ggagactact gcgctacgac 1320
 gaggcggcgg cgcccccgga ccccggtcac cctcgcgacc tgagcctctg ggaaggcgcg 1380
 20 cccccctccc ctgacgatgt caccgtcagc aacgcagggt acacctactt cttcaagggc 1440
 gcccactact ggcgcttccc caagaacagc atcaagaccg agccggacgc cccccagccc 1500
 atggggccca actggctgga ctgccccgcc ccgagctctg gtccccgcgc ccccgaggcc 1560
 cccaaagcga ccccggtgtc cgaaacctgc gattgtcagt gcgagctcaa ccaggcgcca 1620
 25 ggacgttggc ctgctcccat ccgctgtctc ctcttgcccc tgctgggtggg ggtgttagcc 1680
 tcccgtga 1689

30 <210> 78
 <211> 1749
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> MTMP
 <310> X90925

40 <400> 78
 atgtctccc ccccaagacc ctcccgttgt ctccctgtcc ccctgotcac gctcggcacc 60
 gcgctcgcc cctcgggtcc ggcccaaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120
 caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtaccaca cacagcgctc accccagtca 180
 ctctcagcgg ccctcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaag cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcca gtatgccaca 420
 45 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
 gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcggacat catgatcttc 540
 tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg ctctcctggc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctgggtggc tgtgcacgag 720
 50 ctggggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgaccctt cggccatcat ggcacccctt 780
 taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc ccctcaacc caggactacc 900
 ctgttcctga taaacccaaa aacccacact atgggcccac catctgtgac 960
 gggaaacttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
 55 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccat tggccagttc 1080
 tggcgggggc tgcttgctgc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgct 1140
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
 aagcacatta aggagctggg ccgagggtgc cctaccgaca agattgatgc tgcctctctc 1260
 tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 60 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
 gagtctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagcca 1500

gccctgaggg actggatggg ctgccccatcg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggagggcg gcggggcggg gaggcgggct 1620
 gccgtgggtg tgcgcgtgct gctgctgctc ctgggtgctgg cgggtgggct tgcagtcttc 1680
 5 ttcttcagac gccatgggac cccagggcga ctgctctact gccagcgctc cctgctggac 1740
 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 15 <310> XM003647

<400> 79
 atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 20 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcattc tcggcctcaa gaagcgcagg 180
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgacca ggttatattg caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaac 360
 acagggttgt atatagccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420
 25 cctgaatgca agtttaaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaattct ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcatcttct acccaagcca 600
 ttggaagttg ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
 cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
 30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80
 <211> 468
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF2
 40 <310> NM002006

<400> 80
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60
 ttcccgcgcc gccacttcaa ggaccccaag cggtctgtact gcaaaaacgg gggctttctc 120
 45 ctgcgcattc acccgcacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggcct ctaaatgtgt tacggatgag 300
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata ctaccggtc aaggaaatac 360
 accagttggt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaaacagga 420
 50 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81
 <211> 756
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF23
 60 <310> NM020638

<400> 81

atgttggggg cccgcctcag gctctggggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
 gtccctcagag cctatcccaa tgccctccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgac 120
 cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
 gtggatggcg caccocatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct 240
 5 ggctttgttg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga tttcagaggc 300
 aacatttttg gatcacacta ttctgacctg gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360
 gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatactt tctgggtcag tctggggccg 420
 gcgaagagag ccttcctgcc aggcattgaac ccacccccgt actcccagtt cctgtcccg 480
 aggaacgaga tccccctaatt tcacttcaac acccccatac cacggcgcca ccccggagc 540
 10 gccgaggacg actcggagcg ggacccccctg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
 ccggccccgg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc 660
 agtgacccat taggggtggt cagggggcgt cgagtgaaca cgacgctgg gggaacgggc 720
 ccggaaggct gccgcccctt cgccaagtgc atctag 756

15 <210> 82
 <211> 720
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF3
 <310> NM005247

25 <400> 82
 atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggctggcc cgcagcgggc 60
 cctggggcgc ggttgccggcg cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcaccttggc 120
 gggggcgcgc ggccgcgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
 30 agcgcccgcg tcaacggcag cctggagaac agcgccctaca gtattttgga gataacggca 240
 gtggagggtg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggcggtacct ggccatgaac 300
 aagagggggac gactctatgc ttccggagcag tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360
 atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tcccggtgt accggacggt gtctagtacg 420
 cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggt acgtgtctgt gaacggcaag 480
 ggccggcccc gcaggggctt caagaccgc cgcacacaga agtcctccct gtccctgccc 540
 35 cgcgtgctgg accacagga ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
 ccccttggtg aggggtcca gcccgcagcg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
 gagccctctc acgttcaggc ttccgagact ggctcccagc tggaggccag tgcgcactag 720

40 <210> 83
 <211> 807
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF5
 <310> NM004464

50 <400> 83
 atgagcttgt ccttcctcct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgcctgggct 60
 cacggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccggac ccgctgccac tgataggaac 120
 cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttctc ttctgcctcc 180
 tctcccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtctccag 240
 tggagcccc cggggcgccg gacctactga gactgggcat cggtttccat 300
 55 ctgcagatct acccggtatg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gttaatgtgt 360
 ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gttaggaatac gaggagtttt cagcaacaaa 420
 tttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaactc catgcaagtg ccaagtccac agatgactgc 480
 aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgctcagc aatacataga 540
 actgaaaaaa cagggcgggg gtggtatggt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacga 600
 60 ggggtgcagcc cccgggttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660
 cagtcggagc agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
 agccctatca agtcaaagat tcccccttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaag 780

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84
<211> 649
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> FGF8
<310> NM006119

15 <400> 84
atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgcctgc cctctgcctc 60
caagcccagg taactgttca gtcctcacct aattttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
ctgggtgacgg atcagctcag ccgcccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180
agcgggaagc acgtgcaggt cctggccaac aagcgcacat acgccatggc agaggacggc 240
gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtcga 300
ggagccgaga cgggcctcta catctgcacg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360
20 aacggcaaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
ctgcagaatg ccaagtacga gggctggtac atggccttca cccgcaaggg ccggccccgc 480
aagggctcca agacgcggca gcaccagcgt gagggtccact tcatgaagcg gctgcccccg 540
ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttgcagttcc tcaactaccc gcccttcacg 600
25 cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

30 <210> 85
<211> 2466
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35 <300>
<302> FGFR2
<310> NM000141

40 <400> 85
atggtcagct ggggtcgctt catctgcctg gtcgtgggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
gcccgccctt ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggtg 180
cgctgcctgt tgaagatgac cgccgtgacg agttggacta aggatggggt gcacttgggg 240
cccaacaata ggacagtgtc tattggggag tacttgcaga taaagggcgc cagccctaga 300
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggaactgtg acagtgaac ttgggtacttc 360
atgggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg 420
gaagattttg tcagtgcgaa cagtaacaac aagagagcac cactactggac caacacagaa 480
45 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcccc 540
gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtagca aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
gtgggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaatagaata cgggtccatc 720
aatcacacgt accacctgga tgttgaggag cgatgccttc accggcccat cctccaagcc 780
50 ggactgcggg caaatgcctc cacagtgggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggtt 840
tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg 960
gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
acgtgcttgg cgggtaatto tattgggata tctttcact ctgcatgggt gacagttctg 1080
55 ccagcgcttg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
tactgcatag gggctcttct aatcgctgt atgggtggtaa cagtcacctc gtgccgaatg 1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacccaa 1260
cgtatcccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctctc catgaactcc 1320
aaccacccgc tggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac cccatgctg 1380
60 gcagggggtc ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440
ctgacactgg gcaagccctt gggagaagggt tgccttgggc aagtgggtcat ggccggaagca 1500
gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

gatgatgcca cagagaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620
 attgggaaac acaagaatat cataaatctt cttggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680
 tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggg aacctccgag aatacctccg agcccggagg 1740
 ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800
 5 aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860
 aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040
 actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cacttttaggg 2100
 10 ggctcgccct acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220
 catgcagtgc cctccagag accaacgttc aagcagtgg tagaagactt ggatcgaaat 2280
 ctactctca caaccaatga ggaatacttg gacctcagcc aacctctcga acagtattca 2340
 cctagtacc ctgacacaag aagttcttgt tcttcaggag atgattctgt ttttctcca 2400
 15 gaccccatgc cttacgaacc atgccttctt cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa 2460
 acatga 2466

<210> 86
 20 <211> 2421
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> FGFR3
 <310> NM000142

<400> 86
 atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc 60
 30 tctctggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120
 ccagagcccg gccagcagga gcagtgggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180
 tgtccccgc ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg 240
 ctggtgacct cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300
 cacgagact ccggggccta cagctgcggg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360
 35 ttcagtgtgc ggggtacaga cgctccatcc tccggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420
 gctgaggaca caggtgtgga cacagggggc ccttactgga cacggccga gccgatggac 480
 aagaagctgc tggccgtgcc ggccgccaac accgtccgt tccgtgccc agccgtggc 540
 aacccactc cctccatctc ctggtgaag aacggcagg agtcccgcgg cgagcaccg 600
 attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgcc 660
 40 tccgaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720
 tacacgctgg acgtgctgga gcgtccccg caccggccca tccctgaggc ggggctgccc 780
 gccaacaga cggcgggtgt gggcagcgac gtggagtcc actgcaagg gtacagtac 840
 gcacagcccc acatccagt gctcaagcac gtggagtgga acggcagcaa ggtgggccc 900
 gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcgggg ctaaacacc cgacaaggag 960
 45 ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg 1020
 gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgctggc tgggtgtgct gccagccgag 1080
 gaggagctgg tggaggtcga caggcgggg agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 1140
 gtgggtctct tctgttcat cctggtggtg gcggtgtga cgctctgccc cctgcgcagc 1200
 ccccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgctt ccgctcaag 1260
 50 cgacaggtgt cctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcac 1320
 gcaaggctgt cctcagggga gggcccccac ctggccaatg tctccgagct cgagctgct 1380
 gccgacccca aatgggagct gtctcggggc cggctgacct tgggcaagcc ccttggggag 1440
 ggctgcttcg gccagtggt catggcggag gccatcgga ttgacaagga ccgggcggcc 1500
 aagcctgtca ccgtagccgt gaagatctg aaagacgat ccactgacaa ggacctgtcg 1560
 55 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaa catcatcaac 1620
 ctgctgggcg cctgcacgca gggcggggcc ctgtacgtgc tgggtgagta cgcggccaag 1680
 ggtaacctgc gggagtctct gggggcgccg cggccccgg gcttgacta ctcttcgac 1740
 acctgcaagc gcggcagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtctctg tgcctaccag 1800
 gtggcccggg gcatggagta cttggcctcc cagaagtgc tccacaggga cctggctgcc 1860
 60 cgcaatgtgc tgggtgaccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggccgg 1920
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaac gccggctgcc cgtgaagtgg 1980
 atggcgctcg aggcctgtt tgaccagatc tacactcacc agagtgcct ctggtccttt 2040

5 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtaccccg g catccctgtg 2100
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccg caactgcaca 2160
 cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg cggcatgccc cgcctccca gaggcccacc 2220
 ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280
 ctggacctgt cgggcgccttt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac ccccgactcc 2340
 agctcctcag gggacgactc cgtgtttgcc cacgacctgc tgcccccggc cccaccagc 2400
 agtgggggct cgcggacgtg a 2421

10 <210> 87
 <211> 2102
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> HGF
 <310> E08541

20 <400> 87
 atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60
 ctaccctaata caaaatagat ccagcactga agataaaaac caaaaaagtg aatactgcag 120
 accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180
 tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct ggttcccctt caatagcatg tcaagtggag 240
 tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300
 25 gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc tatcactaag agtggcatca 360
 aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgctt tcgagctatc 420
 ggggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480
 ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540
 aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600
 30 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca ccggcacaaa ttcttgcttg 660
 aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccg caatcccgat ggccagccga 720
 ggccatgggtg ctatactctt gaccctcaca ccgctgggga gtactgtgca attaaaacat 780
 gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg ttcctttgga acaactgaa tgcattcaag 840
 gtcaaggaga aggtacagg ggcaactgtc ataccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900
 35 gttgggattc tcagtatcct cacgagcatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgcagg 960
 acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcaccctgg tgttttacca 1020
 ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080
 gacaagattg ttatcgtggg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140
 ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200
 40 gggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260
 atggaccttg gtgtacacg ggaaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320
 gttgtgaagg tgataaccaca cctacaatag tcaatttaga ccatcccgtg atatcttgtg 1380
 ccaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440
 tgggttagtt gagatacaga aataaacata tctcgaggag atcattgata aaggagagtt 1500
 45 gggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctcgagactt gaaagattat gaagcttggc 1560
 ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620
 cccagctggt atatggccct gaaggatcag atctggtttt aatgaagctt gccaggcctg 1680
 ctgtcctgga tgattttgtt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740
 aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggcc 1800
 50 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860
 ggaaggtagc tctgaatgag tctgaaatag gtgctggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920
 catgtgaggg ggattatggg gggccacttg ttgtgagca acataaaatg agaatggttc 1980
 ttggtgtcat tgttcctggg cgtggatgtg ccattccaaa tctcctggt attttgtcc 2040
 gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatttt aacatataag gtaccacagt 2100
 55 ca 2102

60 <210> 88
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ID3
<310> XM001539

5 <400> 88
atgaaggcgc tgagcccggg gcgcggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60
agtctggcca tcgcccgggg ccgagggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
ctggacgaca tgaaccactg ctactcccg ctcgagggaac tggtagcccg agtcccgaga 180
ggcactcagc ttagccagggt ggaaatccta cagcgggtca tcgactacat tctcgacctg 240
10 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga ccccctgatg gccccacct tcccatccag 300
acagccgagc tcactccgga acttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89
15 <211> 743
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
20 <302> IGF2
<310> NM000612

<400> 89
25 atgggaatcc caatggggaa gtcgatgctg gtgcttctca ccttcttggc cttcgccctcg 60
tgctgcattg ctgcttaccg cccagtgag accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120
ctccagttcg tctgtgggga ccgcggcttc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180
cgtcgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240
gagacgtact gtgtacccc cgccaagtcc gagaggagc tgtcgacccc tccgaccgtg 300
cttcgggaca acttccccag ataccctgtg ggcaagttct tccaatatga cacttggaag 360
30 cagtcacccc agcgcctgcg caggggcctg cctgcccctc tgcgtgcccg ccgggggtcac 420
gtgctcgcca aggagctcga ggcgttcagg gaggccaaac gtcaccgtcc cctgattgct 480
ctaccacccc aagaccccgc ccacgggggc gccccccag agatggccag caatcggaag 540
tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagccc gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600
acggacgttt ccatcagggt ccatcccgaa aatctctcgg ttccacgtcc ccctggggct 660
35 tctcctgacc cagtcctcgt gcccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720
ccatcgggct gaggaagcac agc 743

<210> 90
40 <211> 7476
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
45 <302> IGF2R
<310> NM000876

<400> 90
50 atggggggccg ccgcccggccg gagccccac ctggggcccg cgcgcgccc cgcgccgag 60
cgctctctgc tctgtctgca gctgtgctg ctgctgctg ccccggggtc cagcaggcc 120
caggccgccc cgttccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180
aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cgggcatca 240
agtgcgtgtt gtatgcagca cttgaagaca cgcaacttatc attcagtggg tgactctgtt 300
ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgcagctg tgaccagcaa 360
55 ggcacaaatc acagagtcca gagcagcatt gccttctgt gtgggaaaac cctgggaact 420
cctgaatttg taactgcaac agaattgtgt cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480
tgcaagaaag acataatttaa agcaataaag gaggtgcat gctatgtgtt tgatgaagag 540
ttgaggaagc atgatctcaa tcctctgata aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600
tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660
60 ccaggttcac agctgcgggc ctgtccccc ggactgccg cctgcctggt aagaggacac 720
caggcgtttg atgttgccca gccccgggac ggactgaagc tgggtgcgcaa ggacaggctt 780
gtcctgagtt acgtgagggg agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

	gcggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgtcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaaactc	900
	acagctaaat	ccaactgccg	ctatgaaatt	gagtgagatta	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacactgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
	ctcacaccac	ttgcccagag	cggaggttca	tcctatatatt	cagatggaaa	agaatatttg	1080
5	ttttatttga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gtttgccaag	tgaaaaagag	cgatacctct	caagtcaaag	cagcaggaag	ataccacaat	1200
	cagaccctcc	gatattcgga	tggagacctc	accttgatat	attttggagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggg	ttcagcggat	gagcgtcata	aactttgagt	gcaataaaac	cgcaggtaac	1320
	gatgggaaag	gaactcctgt	attcacaggg	gaggttgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
10	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tctgcggtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgtgggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	aagaagcatt	ttttcattaa	tatttgtcac	1560
	agagtgtctg	aggaaggcaa	ggcacgaggg	tgtcccagg	acgcggcagt	gtgtgcagtg	1620
	gataaaaatg	gaagtataaa	tctgggaaaa	tttatttctc	ctcccatgaa	agagaaagga	1680
15	aacattcaac	tctcttatto	agatggtgat	gattgtgggtc	atggcaagaa	aattaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccaggtgat	ctggaaagtg	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	gttgctttta	tgagtttgag	tggcgacacag	ctgcggcctg	tgtgctgtct	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacggtcttt	gactcccagg	cagggttttc	ttttgactta	1920
	tcacctctca	caaagaaaaa	tggtgcctat	aaagttgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaatgtgt	gtggcccggt	gtctgtgagc	ccctgtcagc	cagactcagg	agcctgccag	2040
	gtggcaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaa	ttgggtctga	gtaatgcgaa	gctttcatat	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccggt	ggtacaccag	ctatgctctg	2280
25	ccggaggagc	ccctggaatg	cgtagtgacc	gacctctcca	cgctggagca	gtacgacctc	2340
	tccagtctgg	caaaatctga	aggtggcctt	ggaggaaact	ggtatgccat	ggacaactca	2400
	ggggaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagtg	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggtttgc	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcagggtctc	2520
	ttcactgaag	tggtttccat	cagtaacttg	gaaatggcaa	agaccggccc	ggtggttgag	2580
30	gacagcgga	gcctccttct	ggaatacgtg	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgtatgg	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	cacccatctc	tttctctcaa	ctgggagtg	gtggtcagtt	tcctgtggaa	cacagaggct	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggataca	gaccaggctt	gctctataag	ggatcccaac	2820
	agtggatttg	tggttaattc	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgctcttggc	2880
35	attgggaaga	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaatgc	ctgtctgtgg	gaccatcctg	2940
	ggaaaacctg	cttctggctg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	ccagcaaggc	cagtcggaat	tgagaaaaag	ctccagctgt	ccacagaggg	cttcacactc	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgccaaa	ggtaccgctg	atgcttttat	cgtecgcttt	3120
	gtttgcaatg	atgatgttta	ctcagggccc	ctcaaatctc	tgcatcaaga	tatcgactct	3180
40	gggcaaggga	tccgaaacac	ttactttgag	tttgaaccg	cgttggcctg	tgttccttct	3240
	ccagtggact	gccaagtac	cgacctggct	ggaaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagtacgga	aaccttggac	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tatttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	attctctggat	gccagggcag	cgcagtgggg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aactctgggtg	tggtgcagat	gagtcoccaa	3480
45	gccgcggcga	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagtg	tgggaaccag	3540
	cgcttctcca	ccaggatcac	gtttgagtgt	gctcagatat	cgggctcacc	agcatttcag	3600
	cttcaggatg	gttgtgagta	cgtgtttatc	tggagaactg	tggaaacctg	tcccgttgtc	3660
	agagtggaa	gggacaactg	tgaggtgaaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagccactgg	gcctcaacga	caccatcggt	agcgctggcg	aatacactta	ttacttccgg	3780
50	gtctgtggga	agctttcctc	agacgtctgc	cccacaagtg	acaagtccaa	ggtggtctcc	3840
	tcagtgcagg	aaaagcggga	accgcaggga	tttcacaaa	tggcaggtct	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaatgg	cttgtaaaaa	atgaacttca	cgggggggga	cacttgccat	3960
	aaggtttatc	agcgctccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcggcca	4020
	gtatttctaa	aggagacttc	agattgttcc	tacttgtttg	agtggcgaac	gcagtatgcc	4080
55	tgccacactt	tcgatctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggctggcaa	ctccttcgac	4140
	ctctcgtccc	tgtcaaggta	cagtgaacac	tgggaagcca	tactggggac	gggggacccg	4200
	gagcactacc	tcacatcatg	ctgcaagtct	ctggccccgc	aggctggcac	tgagccgtgc	4260
	tctccagaag	cagccgctgt	tctgctgggt	ggctccaagc	cgtgaacctt	cggcagggtg	4320
	agggacggac	ctcagtggag	agatggcata	attgtctctg	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgtccagatg	ggattcggaa	aaagtcaacc	accatccgat	tcacctgcag	cgagagccaa	4440
	gtgaactcca	ggcccatggt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtacac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

5 ccaagcacag gacacctgtt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620
 gcttacagcg agaaggggtt ggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680
 cctggcggtg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740
 ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800
 10 aaatocggcc tgagctataa gagtgtgac agtttcgtgt gcaggcctga ggccggggcca 4860
 accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctctctg 4920
 cacacgccgc tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980
 gttgacttgt ctccccttat tcatcgcaat ggtggttatg aggccttatga tgagagttag 5040
 gatgatgcct ccgataccaa cctgatttcc tacatcaata ttgttcagcc actaaatccc 5100
 15 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc gctgtgtgca aagttccctat tgatgggtccc 5160
 cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220
 tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc ttagcggaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
 ctcatcgctg ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gtttaaggacc 5340
 agcgagtgcg acttttgtgt cgaatgggag actoctgtcg tctgtcctga tgaagttagg 5400
 20 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctccctctaca gcttcaactt gtccagcctt 5460
 tccacgagca cctttaagggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520
 tttgcagtcg ggccagaaca aggaggtgtt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggg 5580
 accaaggggg catcccttgg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
 gaagcggtcg ttttaagtta cgtgaatggg gatogttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700
 25 gtccctctgt tcttccccct catattcaat gggaagagct acgaggagtg catcatagag 5760
 agcagggcga agctgtgggt tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820
 ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880
 gaggacattg ggagggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttagt 5940
 tggaaaacaa aagttgtctg cctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000
 30 aaaacctacg acctgcggct gctctcctct ctaccgggt cctgggtccc ggtccacaac 6060
 ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aaggggccctt gggctgctct 6120
 gaaagggcca gcatttgca aaggaccaca actggtgacg tccaggctctt gggactcgtt 6180
 cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagtltgtt tcacgtactc caaagggtat 6240
 ccgtgtgggt gaaataagac cgcactctcc gtgatagaat tgacctgtac aaagacgggtg 6300
 35 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctgggac 6360
 tcccgggctg cctgcgccgt gaagcctcag gagggtgcaga tgggtgaatgg gaccatcacc 6420
 aaccctataa atggcaagag cttcagcctc ggagatatat attttaagct gttcagagcc 6480
 tctggggaca tgaggaccaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttccctccatc 6540
 40 acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccacatat gccagggtgaa gcccaacgat 6600
 cagcacttca gtcggaaggt tggaaacctc gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
 gatctcgatg tcgtgttttc ctcttctctt aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
 tcttccacca tcttcttcca ctgtgacctt ctgggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780
 cagagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840
 45 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggt gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900
 gaacggagcc aggcagtcgg cgcggtgtct agcctgtctg tgggtggcgt cacctgtctg 6960
 ctgctggccc tgttgcctca caagaaggag agggaggaaa cagtataag taagctgacc 7020
 acttgctgta ggagaagttc caacgtgtcc tacaataact caaagggtgaa taaggaagaa 7080
 gagacagatg agaattgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tctccacgg 7140
 50 caggggaaag aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtga agcctcagc 7200
 tccctgcatg gggatgacca ggacagttag gatgaggttc tgaccatccc agaggtgaaa 7260
 gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagttagaaa cgcacagagc 7320
 aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaagggcagg 7380
 aaaggggaag ccagctctgc acagcagaag acagtgaagt ccaccaagct ggtgtccttc 7440
 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

55 <210> 91
 <211> 4104
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> IGF1R
 <310> NM000875

<400> 91
 atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgtctg gggggctcct gtttctctcc 60

	gccgcgctct	cgctctggcc	gacgagtggg	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggg	cgaggactac	cgagctacc	gcttcccca	gctcacggtc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cggatcatccg	cggctggaaa	ctcttctaca	actacgccct	ggatcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgate	480
	ctggatgcgg	tgtccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	ccccaagga	atgtggggac	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccaccat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgccaag	cacgtgtggg	660
	aagcggcggt	gcaccgagaa	caatgagtgc	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cgtgtgtctgt	780
	gtgcctgccc	gcccggccaa	cacctacagg	tttgagggtc	ggcgtgtgtg	ggaccgtgac	840
	ttctgcgcca	acatcctcag	cgccgagagc	agcagctccg	aggggtttgt	gatccacgac	900
15	ggcagagtga	tgcaggagtg	ccctcggggc	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcattccctt	gtgaagggtc	ttgccgaag	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttactttctg	tcagatgtct	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tccgacgggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
	atcgagggtg	tgacgggcta	cgtgaagatc	cgccattctc	atgccttggg	ctccttgttc	1200
20	ttcctaaaaa	accttcgcct	catcctagga	gaggagcagc	tagaaggga	ttactccttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgacgcaa	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaaagcag	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaaat	tatgtgtttc	cgaattttac	1380
	cgcattggagg	agtgacgggg	gactaaaggg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaagtg	gagctcctgc	atttcacctc	caccaccacg	1500
25	tcgaagaatc	gcatcatcat	aacctggcac	cggatccggc	cccctgacta	cagggatctc	1560
	atcagcttca	ccgtttacta	caaggaagca	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctggaac	atggtggacg	tggacctccc	gccaacaag	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tcgacctcac	catggtggag	aacgaccata	tccgtggggc	caagatggag	1800
30	atcttgtaca	ttcgacccaa	tgcttcagtt	ccttccattc	ccttggaagt	tctttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaacctc	cctctctgcc	caacggcaac	1920
	ctgagttact	acattgtgct	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatccccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacatt	2040
	gaggagggtca	cagagaaccc	caagactgag	gtgtgtgggt	gggagaaagg	gccttgctgc	2100
35	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gccgagaagg	aggaggctga	ataccgcaaa	2160
	gtctttgaga	atttcttgca	caactccatc	ttcgtgcccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccaccatg	tccagccgaa	gcaggaaacac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccca	cccgaagagc	ctggagacag	agtacctttt	ctttgagagc	2340
	agagtgggata	acaaggagag	aactgtcatt	tctaaccctc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
40	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggct	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacttc	2460
	gtctttgcaa	ggactatgcc	cgcagaagga	gcagatgaca	ttcctggggc	agtgaacctg	2520
	gagccaaggc	ctgaaaactc	catcttttta	aagtggccgg	aacctgagaa	tcccaatgga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacggg	tcacaagtgt	aggatcagcg	agaatgtgtg	2640
	tccagacagg	aatacaggaa	gtatggaggg	gccaaagctaa	accgggctaaa	cccggggaac	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggctgtggac	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	tccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgtctct	2820
	cccgctcgct	tcctgttgat	cgtgggaggg	ttggtgatta	tgtctgacgt	cttccataga	2880
	aagagaaata	acagcaggct	ggggaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	cccggagtac	2940
	ttcagcgctg	ctgatgtgta	cgctcctgat	gagtgaggag	tggctcggga	gaagatcacc	3000
50	atgagccggg	aacttgggca	ggggtcgttt	gggatgggtc	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtggtgaaa	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgctgtgag	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagtt	caattgtcac	3180
	catgtgggtc	gattgctggg	tgtggtgtcc	caaggccagc	caacactggt	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaaagttat	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaa	3300
55	aatccagttc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgattc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacggcatgg	catacctcaa	cgccaataag	ttcgtccaca	gagaccttgc	tgcccggaat	3420
	tgcattggtag	ccgaagattt	cacagtcaaa	atcggagatt	ttggtatgac	gcgagatata	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggagcg	aaagggtctg	tgcccgctgc	ctggatgtct	3540
	cctgagttcc	tcaaggatgg	agttctcacc	acttactcgg	acgtctgggt	cttcgggggtc	3600
60	gtcctctggg	agatcgccac	actggccgag	cagccctacc	agggcttgtc	caacgagcaa	3660
	gtccttctgt	tcgtcatgga	gggcggcctt	ctggacaagc	cagacaactg	tcctgacatg	3720
	ctgtttgaac	tgatgcgcac	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttctct	3780

gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctcctttctac 3840
 tacagcgagg agaacaagct gcccgagccg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900
 gagagcgctc ccctggaccc ctcggcctcc tcgtcctccc tgccactgcc cgacagacac 3960
 tcaggacaca aggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggtcctccg cgccagcttc 4020
 5 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgccg 4080
 ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

<210> 92
 <211> 726
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 15 <302> PDGFB
 <310> NM002608

<400> 92
 20 atgaatcgct gctgggcgct cttcctgtct ctctgtctgt acctgogtct ggtcagcgcc 60
 gagggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgctga gtgaccactc gatccgctcc 120
 ttgatgatc tccaacgcct gctgcacgga gaccccgag aggaagatgg ggccgagttg 180
 gacctgaaca tgaccgctc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240
 aggagcctgg gttccctgac cattgctgag ccggccatga tcgcccagtg caagacgcgc 300
 accgaggtgt tcgagatctc ccggcgccctc atagaccgca ccaacgcaa cttcctgggtg 360
 25 tggccgccct gtgtggagggt gcagcgctgc tccggctgct gcaacaaccg caacgtgcag 420
 tgccgccccca cccaggtgca gctgcgacct gtccaggtga gaaagatcga gattgtgcgg 480
 aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgctggaag accacctggc atgcaagtgt 540
 gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagcccgg ggggttccca ggagcagcga 600
 gcaaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gactccgccc gccccccaag 660
 30 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcac gacaagacgg cactgaagga gacccttgga 720
 gcctag 726

<210> 93
 35 <211> 1512
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 40 <302> TGFbetaR1
 <310> NM004612

<400> 93
 45 atggaggcgg cggctcgctgc tccgcgtccc cggctgctcc tctctgtgct ggccggggcg 60
 gcggcgggcg cggcgcgctg gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120
 tgtacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180
 accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240
 gataggccgt ttgtatgtgc accctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300
 tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360
 50 cttggtcctg tggaaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca 420
 ctcatgttga tggctctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480
 gaagaggacc cttcattaga tcgccctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540
 atttatgata tgacaacgctc aggttctggc tcaggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600
 attgcgagaa ctattgtgtt acaagaaagc attggcaaag gtcgatttgg agaagtttgg 660
 55 agaggaaagt ggcgggggaga agaagttgct gtttaagatat tctctctag agaagaacgt 720
 tcgtgggtcc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaatgt tacgtcatga aaacatcctg 780
 ggatttatag cagcagacaa taaagacaat ggtacttgga ctacagctctg gttggtgtca 840
 gattatcatg agcatggatc cctttttgat tacttaacaa gatacacagt tactgtggaa 900
 ggaatgataa aacttgctct gtccacggcg agcggctctt cccatcttca catggagatt 960
 60 gttggtaccc aaggaaagcc agccattgct catagagatt tgaatatcaa gaatatcttg 1020
 gtaagaaga atggaacttg ctgtattgca gactaggac tggcagtaag acatgattca 1080
 gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

cctgaagttc tgcgatgattc cataaatatg aaacattttg aatccttcaa acgtgctgac 1200
 atctatgcaa tgggcttagt attctgggaa attgctcgac gatgttccat tgggtggaatt 1260
 catgaagatt accaactgcc ttattatgat cttgtacctt ctgacctatc agttgaagaa 1320
 atgagaaaag ttgtttgtga acagaagtta aggccaaata tcccaaacag atggcagagc 1380
 5 tgtgaagcct tgagagtaat ggctaaaatt atgagagaat gttggtatgc caatggagca 1440
 gctaggctta cagcattgcg gattaagaaa acattatcgc aactcagtca acaggaaggc 1500
 atcaaaatgt aa 1512

10 <210> 94
 <211> 4044
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> Flk1
 <310> AF035121

<400> 94

20 atgcagagca aggtgctgct ggccgctcgcc ctgtggctct gcgtggagac cggggccgcc 60
 tctgtgggtt tgcctagtgt ttctcttgat ctgccaggc tcagcataca aaaagacata 120
 cttacaatta aggctaatac aactcttcaa attacttgca ggggacagag ggacttggac 180
 tggctttggc ccaataatca gagtggcagt gagcaagggt tggaggtgac tgagtgcagc 240
 gatggcctct tctgtaagac actcacaatt ccaaaagtga tcggaaatga cactggagcc 300
 25 tacaagtgtc tctaccggga aactgacttg gcctcggta tttatgtcta tgttcaagat 360
 tacagatctc catttattgc ttctgttagt gaccaacatg gagtctgtga cattactgag 420
 aacaaaaaca aaactgtggt gattccatgt ctcggtcca tttcaaatct caactgtgca 480
 ctttgtgcaa gataccaga aaagagattt gttcctgatg gtaacagaat ttcctgggac 540
 agcaagaagg gctttactat tcccagctac atgatcagct atgctggcat ggtcttctgt 600
 30 gaagcaaaaa ttaatgatga aagttaccag tctattatgt acatagtgtt cgttgtaggg 660
 tataggattt atgatgtggt tctgagtcgg tctcatggaa ttgaaactatc tgttggagaa 720
 aagcttgtct taaattgtac agcaagaact gaactaaatg tggggattga cttcaactgg 780
 gaataccctt cttcgaaagca tcagcataag aaacttgtaa accgagacct aaaaaccag 840
 tctgggagtg agatgaagaa atttttgagc accttaacta tagatggtgt aacccggagt 900
 35 gaccaaggat tgtacacctg tgcagcatcc agtgggctga tgaccaagaa gaacagcaca 960
 tttgtcaggg tccatgaaaa accttttgtt gcttttggaa gtggcatgga atctctggtg 1020
 gaagccacgg tgggggagcg tgtcagaate cctgcgaagt accttggtta cccaccccca 1080
 gaaataaaat ggtataaaaa tggaaatccc cttgagtcca atcacacaat taaagcgggg 1140
 catgtactga cgattatgga agtgagtga agagacacag gaaattacac tgtcatcctt 1200
 40 accaatccca tttcaaagga gaagcagagc catgtggtct ctctggttgt gtatgtccca 1260
 ccccagattg gtgagaaatc tctaattctc cctgtggatt cctaccagta cggcaccact 1320
 caaacgtga catgtacggt ctatgccatt ctcccccg atcacatcca ctggtattgg 1380
 cagttggagg aagagtgcgc caacgagccc agccaagctg tctcagtgc aaaccatac 1440
 ccttgtgaag aatggagaag tgtggaggac ttccaggag gaaataaaat tgaagttaat 1500
 45 aaaaatcaat ttgctcta atgaggaaaa aacaaaactg taagtacctt tgttatccaa 1560
 ggggcaaatg tgtcagcttt gtacaaatgt gaagcggta acaaagtcgg gagaggagag 1620
 aggggtgatct ccttccacgt gaccaggggt cctgaaatta ctttgcaacc tgacatgcag 1680
 cccactgagc aggaagcgt gtctttgtgg tgcactgcag acagatctac gtttgagaac 1740
 ctacacatggt acaagcttgg cccacagcct ctgccaatcc atgtgggaga gttgccacca 1800
 50 cctgtttgca agaacttggg tactctttgg aaattgaatg ccaccatgtt ctctaatagc 1860
 acaaatgaca ttttgatcat ggagcttaag aatgcatcct tgcaggacca aggagactat 1920
 gtctgccttg ctcaagacag gaagaccaag aaaagacatt gcgtggtcag gcagctcaca 1980
 gtcttagagc gtgtggcacc cagcatcaca gaaacactgg agaactcagac gacaagtatt 2040
 ggggaaagca tcgaagtctc atgcacggca tctgggaatc cccctccaca gatcatgtgg 2100
 55 tttaaagata atgagaccct tgtagaagac tcaggcattg tattgaagga tgggaaccgg 2160
 aacctcacta tccgcagagt gaggaaggag gacgaaggcc tctacacctg ccaggcatgc 2220
 agtgttcttg cctgtgcaaa agtggaggca tttttcataa tagaagggtg ccaggaagaa 2280
 acgaacttgg aatcatttat tctagtggc acggcgggtga ttgccatgtt cttctggcta 2340
 cttcttgtca tcatcctacg gaccgttaag cgggccaatg gaggggaact gaagacaggc 2400
 60 tacttgtcca tgcctatgga tccagatgaa ctcccattgg atgaacattg tgaacgactg 2460
 ccttatgatg ccagcaaatg ggaattcccc agagaccggc tgaagctagg taagcctctt 2520
 ggccgtggtg cctttggcca agtgattgaa gcagatgcct ttggaattga caagacagca 2580

5 acttgcagga cagtagcagt caaaatgttg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640
 gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggtc accatctcaa tgtgggtcaac 2700
 cttctagggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760
 tttggaaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820
 aaaggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880
 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940
 aagtcctcca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttcctg 3000
 accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060
 10 tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttata ggagaagaac 3120
 gtgggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180
 agaaaaggag atgctcgctt ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240
 gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttggtgttt tgctgtggga aatattttcc 3300
 ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaagggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
 15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagtgggt ggaacatttg 3480
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaaag actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 20 gatatcccggt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 ggtatgggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
 tcttttgggtg gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggcctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaacccg tagcacagcc 4020
 25 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

<210> 95
 <211> 4017
 30 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Flt1
 35 <310> AF063657

<400> 95
 atggtcagct actgggacac cggggtcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60
 40 acaggatcta gttcagggtc aaaattaaaa gatcctgaac tgagtttaaa aggcacccag 120
 cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180
 tgggtctttgc ctgaaatggt gagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240
 tgtggaagaa atggcaaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300
 cagactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctc cttcaaagaa gaaggaaaca 360
 45 gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420
 gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaagggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480
 acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540
 ggaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaatgc aacgtacaaa 600
 gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660
 50 ctcacacatc gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720
 aaattactta gaggccatac tcttgtcctc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780
 agagttcaaa tgacctggag ttaccctgat gaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840
 cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
 atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgtcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa 960
 55 tctgttaaca cctcagtga tatatatgat aaagcattca tcactgtgaa acatcgaaaa 1020
 cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cgtctctacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
 gcatttccct cgccggaagt tgtatggtta aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140
 gctcgtctatt tgaactgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200
 ggggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260
 60 actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320
 ccggctctct acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatatccct 1380
 caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccct tgtaaccata atcattccga agcaagggtg 1440
 gacttttgtt ccaataatga agagtccctt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

	agaattgaga	gcatcactca	gcgcatggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttggttg	tggctgactc	tagaatttct	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tgggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgccaaa	tgggtttcat	1680
	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aagttcttat	acagagacgt	tacttggatt	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaac	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaat	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcagggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcgaaacct	cagtgatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtg	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctggt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagtctag	catacctcac	tgttcaagga	acctcggaca	agtctaactc	ggagctgatc	2280
	actctaacat	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctcttctggc	tcctattaac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttcttttggg	tgagcagtgt	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagtttgccc	gggagagact	taaactgggc	aaactcactg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtgggtcaag	catcagcatt	tggcatttaag	aaatcaccta	cgtgccggac	tgtggctgtg	2580
	aaaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtacaaag	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
20	atcttgacct	acattggcca	ccatctgaac	gtggttaacc	tgctgggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggagggc	ctctgatggg	gattgttgaa	tactgcaaat	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	atcttttctc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaaagaaa	aatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgtc	2880
	accagcagcg	aaagctttgc	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaagtct	gagtgatggt	2940
25	gaggaaagag	aggattctga	cggtttctac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagaggcatg	gagttcctgt	cttcagaaa	gtgcattcat	3060
	cgggacctgg	cagcgagaaa	cattctttta	tctgagaaca	acgtggtgaa	gatttgtgat	3120
	tttggtcttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgatattg	tgagaaaagg	agatactcga	3180
	cttctctctga	aatggatggc	tcctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
30	gacgtgtggg	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggtgg	gtctccatac	3300
	ccaggagtac	aatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcagaactt	gtggaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaaatagt	3540
35	gggtttacat	actcaactcc	tgccttctct	gaggacttct	tcaaggaaaag	tatttcagct	3600
	ccgaagttta	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaatgcttt	caagttcatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaac	ctttgaagaa	cttttacga	atgccacctc	catgtttgat	3720
	gactaccagg	gagacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgacagca	aaccaaggc	ctcgctcaag	attgacttga	gagtaaccag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	agtttctgcc	attccagctg	tgggcagctc	3900
	agcgaaggca	agcgcaggtt	cacctacgac	cacgctgagc	tggaaaggaa	aatcgcgtgc	3960
	tgtctcccg	ccccagacta	caactcggtg	gtcctgtact	ccacccacc	catctag	4017
45	<210> 96						
	<211> 3897						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
50	<300>						
	<302> Flt4						
	<310> XM003852						
	<400> 96						
55	atgcagcggg	gcgcgcgcgt	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctggtgagtg	gctactccat	gacccccccg	accttgaaca	tcacggagga	gtcacacgtc	120
	atcgacaccg	gtgacagcct	gtccatctcc	tgcaggggac	agcaccacct	cgagtgggct	180
	tggccaggag	ctcaggaggc	gccagccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggcac	agacgccagg	ccctactgca	aggtgttgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgcca	acgacacagg	cagctacgtc	tgctactaca	agtacatcaa	ggcacgcata	360
	gagggcacca	cggccgccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	acttttagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgctctt	ggtcaacagg	aaggacgcca	tgtgggtgcc	ctgtctggtg	480

<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

	atggagagca	aggtgctgct	ggccgctgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtgccagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gataccaga	aaagagattt	gttctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagtgtg	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tggtggagaa	720
20	aagcttgtct	taaatgttac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatggtgt	aaccggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggtcga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttgtaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccaccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tgggaatccc	cttgagtcca	atcacacaat	ttaaagcggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatctct	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaactctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggt	ctatgccatt	ctccccgc	atcacatcca	ctggtattgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgac	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtacct	tggtatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcggta	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
35	agggtgatct	cttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagAAC	1740
	ctcacatggg	acaagccttg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgccacca	1800
	cctgtttgca	agaacttgga	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccag	aaaagacatt	gcgtggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaaagata	atgagacct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	ttttcataa	tagaagggtc	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcgggtg	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgta	tcatcctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgta	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccatgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtgggtg	cccttgcca	agtgttgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgacagga	cagtagcagt	caaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catattggtc	accatctcaa	tgtggtaaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgcaaa	2760
	tttgaaacc	gttccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgctcc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttgagg	caatccctgt	ggatcgaaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtcctcca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttctctg	3000
	accttgagagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttgga	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaata	tcctcttata	ggagaagaac	3120
60	gtggttaaaa	tctgtgactt	tggtctggcc	cggtatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgctt	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggtct	tttggtgttt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

```

5  ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
   gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aatgtacca gaccatgctg 3420
   gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagtgggt ggaacatttg 3480
   ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaaag actacattgt tcttccgata 3540
10 ttagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
   tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
   agtcagtatc tgcaaacag taagcgaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
   gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
   ggtaggggtt ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
15 tcttttgggtg gaatgggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggtctaaac 3900
   cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
   agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaacccg tagcacagcc 4020
   cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

15  <210> 98
    <211> 1410
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

20  <300>
    <302> MMP1
    <310> M13509

25  <400> 98
    atgcacagct ttcctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtgggtgtc tcacagcttc 60
    ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
    tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
30  gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaaatc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
    gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgatgt ggctcagttt 300
    gtcctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgaggtacag gattgaaaat 360
    tacacgccag atttgccaag agcagatgtg gaccatgcca ttgagaaagc cttccaactc 420
    tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aaggtctctg agggccaagc agacatcatg 480
    atatcttttg tcaggggaga tcacgcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540
35  cttgctcatg cttttcaacc aggccaggtt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
    gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgccgc tcatgaactc 660
    ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
    accctcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatata 780
    ggacgttccc aaaaacctgt ccagcccacg ggcccacaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840
40  aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
    ttctacatgc gcacaaatcc cttctaccog gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960
    tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
    cggtttttca aagggaataa gtactgggct gttcagggac agaattgtgt acacggatac 1080
    cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgtgctgct 1140
45  ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggagggtat 1200
    gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
    ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gattttttcta tttctttcat 1320
    ggaacaagac aatacaaat ttgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
50  aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga 1410

    <210> 99
    <211> 1743
    <212> DNA
55  <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> MMP10
    <310> XM006269

60  <400> 99
    aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcatc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

```

5 agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
 tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
 aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttgga 240
 ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300
 10 tcctgacgtt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaaccacact 360
 tacatacagg atttgtgaatt atacaccaga ttgccaaga gatgctgttg attctgccat 420
 tgagaaagct ctgaaagtct gggaaagagg gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
 aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
 tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctaccacact ggacctgggc tttatggaga 600
 15 tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660
 cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca aactgaagc 720
 tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
 tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gccctacttg aggaacccct 840
 ggtgccacaa aaatctgttc cttcgggacg tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900
 20 gtccttcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttctttaaag acagatattt 960
 ttggcgaaga tcccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020
 ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
 ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
 25 aggcattccat accctgggtt ttcttccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
 caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
 tagccagtcc atggagcaag gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagttag 1320
 gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
 acagtttgag tttagcccca atgcccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
 30 ttgtacattgc taaggcagat agggggagaa cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500
 attattcatc taatgtatta tgagcaaaaa tggttaattt ttctgtcatg ttctgtgact 1560
 gaagaagatg agccttgacg atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
 acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680
 atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatatt 1740
 35 ctt 1743

 <210> 100
 <211> 1467
 <212> DNA
 40 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> MMP11
 <310> XM009873
 45 <400> 100
 atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc cccgatgctg 60
 ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gcccgggctc tgccgcccga cggcccaccac 120
 ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgcccag tagcccggca 180
 50 cctgcccctg ccacgcagga agccccccgg cctgccagea gcctcaggcc tccccgctgt 240
 ggcgtgcccg acccatctga tgggtgaggt gccgcgaacc gacagaagag gttcgtgctt 300
 tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcgggt cccatggcag 360
 ttggtgcagg agcaggtgcy gcagacgatg gcagaggccc taaaggatg gagcgatgtg 420
 acgccactca cctttactga ggtgcacgag ggccgtgctg acatcatgat cgacttcgcc 480
 55 aggtactggc atggggacga cctgccgttt gatgggcctg ggggcacct ggcccatgcc 540
 ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600
 atcgggggatg accagggcac agacctgctg caggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgcttcta cacctttcgc 720
 taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcgttc aacacctata tggccagccc 780
 60 tggccactg tcacctccag gacccagccc ctgggcccc aggctgggat agacaccaat 840
 gagattgcac cgctggagcc agacgcccc ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
 gtctccacca tccgaggcga gctcttttcc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960
 gggggccagc tgcagcccg ctaccacaga ttggcctctc gccactggca gggactgccc 1020
 agccctgtgg acgctgcctt cgaggatgcc cagggccaca tttggttctt ccaaggtgct 1080
 65 cagtactggg tgtacgacgg tgaagagcca gtcctgggccc ccgcacccct caccgagctg 1140
 ggccctggtga ggttccccgt ccatgctgcc ttggtctggg gtcccagaaa gaacaagatc 1200
 tacttcttcc gaggcaggga ctactggcgt ttccacccca gcacccggcg tgtagacagt 1260

5 cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320
caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcgccgcc tctactggaa gtttgaccct 1380
gtgaagggtga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtccctgactt ctttggtgt 1440
gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

<210> 101
<211> 1653
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP12
<310> XM006272

15 <400> 101
atgaagtttc ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tccccgaac 60
agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttggtg agagatactt agaaaaattt 120
tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180
20 aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240
acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300
agggaatgc cagggggggc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaagc ttccaagta 420
tggagtaatg ttacccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
25 gtggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600
gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt ccccacctac 960
aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtc 1020
ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaatc ctgacaattc agraccagt 1080
35 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
ttcaaagaca ggttcttctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgttaattta 1200
atttcttctt tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggg taattagcaa tttaagacca 1320
gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380
40 gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
tggaggatg atgaaaggag acagatgatg gaccttggtt atcccaaaact gattaccaag 1500
aacttccaag gaatcgggcc taaaattgat cgagcttctt actctaaaaa caaatactac 1560
tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620
45 aactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

<210> 102
<211> 1416
<212> DNA
50 <213> Homo sapiens

<400> 102
atgcattccag gggctcctggc tgcttctctc ttcttgagct ggactcattg tcggggcctg 60
ccccttccca gtggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120
55 cgctacctga gatcatacta ccctcctaca aatctcgcgg gaatcctgaa ggagaatgca 180
gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagctct tcttcggctt agaggtgact 240
ggcaaacctg acgataaacac cttagatgct atgaaaaagc caagatgcgg ggttcctgat 300
gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaact cttaaatggg ccaaaatgaa tttaacctac 360
agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420
60 gccttcaaag tttggtccga tgttaactct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480
gctgacatca tgatctcttt tggaaattaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540
ccctctggcc tgctggctca tgcttttctt cctgggccaa attatggagg agatgcccat 600

	tttgatgatg	atgaaacctg	gacaagtagt	tccaaaggct	acaacttgtt	tcttgttgct	660
	gcgcatgagt	tgggccactc	cttaggtctt	gaccactcca	aggaccctgg	agcactcatg	720
	tttctatct	acacctacac	cggcaaaagc	cactttatgc	ttcttgatga	cgatgtacaa	780
	gggatccagt	ctctctatgg	tccaggagat	gaagacccca	accctaaaca	tccaaaaacg	840
5	ccagacaaat	gtgacccttc	cttatccctt	gatgccatta	ccagtctccg	aggagaaaca	900
	atgatcttta	aagacagatt	cttctggcgc	ctgcatcctc	agcaggttga	tgcggagctg	960
	tttttaacga	aatcattttg	gccagaactt	cccaaccgta	ttgatgctgc	atatgagcac	1020
	ccttctcatg	acctcatctt	catcttcaga	ggtagaaaat	tttgggctct	taatggttat	1080
	gacattctgg	aaggttatcc	caaaaaata	tctgaactgg	gtcttccaaa	agaagttaag	1140
10	aagataagtg	cagctgttca	ctttgaggat	acaggcaaga	ctctcctgtt	ctcaggaaac	1200
	caggtctgga	gatatgatga	tactaaccat	attatggata	aagactatcc	gagactaata	1260
	gaagaagact	tcccaggaat	tgggtataaa	gtagatgctg	tctatgagaa	aaatggttat	1320
	atctattttt	tcaacggacc	catacagttt	gaatacagca	tctggagtaa	ccgtattgtt	1380
15	cgcgtcatgc	cagcaaattc	cattttgtgg	tgttaa			1416
	<210> 103						
	<211> 1749						
	<212> DNA						
20	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> MMP14						
	<310> NM004995						
25	<400> 103						
	atgtctcccg	ccccaaagacc	cccccgttgt	ctcctgctcc	ccctgctcac	gctcggcacc	60
	gcgctcgctc	ccctcggttc	ggcccaaagc	agcagcttca	gccccgaagc	ctggctacag	120
	caatatggct	acctgcctcc	cggggaccta	cgtaccaca	cacagcgctc	acccagtc	180
30	ctctcagcgg	ccatcgctgc	catgcagaag	ttttacggct	tgcaagtaac	aggcaaagct	240
	gatgcagaca	ccatgaaggc	catgaggcgc	ccccgatgtg	gtgttcaga	caagtttggg	300
	gctgagatca	aggccaatgt	tccaaggaag	cgctacgcca	tccagggtct	caaattggca	360
	cataatgaaa	ttactttctg	catccagaat	tacaccccca	agggtgggca	gtatgccaca	420
	tacgaggcca	ttcgcaaggc	gttcgcgctg	tgggagagtg	ccacaccact	gcgcttcgcg	480
35	gaggtgccct	atgcctacat	ccgtgagggc	catgagaagc	aggccgacat	catgatcttc	540
	tttgccgagg	gcttccatgg	cgacagcacg	cccttcgatg	gtgagggcgg	cttcctggcc	600
	catgcctact	tcccaggccc	caacatttga	ggagacaccc	actttgactc	tgccgagcct	660
	tggactgtca	ggaatgagga	tctgaatgga	aatgacatct	tctggtggc	tgtgcacgag	720
	ctggggccatg	ccctggggct	cgagcattcc	agtgaccctc	cggccatcat	ggcacccttt	780
40	taccagtggg	tggacacgga	gaattttgtg	ctgcccgatg	atgaccgccg	gggcatccag	840
	caactttatg	ggggtgagtc	agggttcccc	accaagatgc	ccctcaacc	caggactacc	900
	tcccggcctt	ctgttcctga	taaacccaaa	aacccacact	atgggcccac	catctgtgac	960
	gggaactttg	acaccgtggc	catgctccga	ggggagatgt	ttgtctcaa	ggagcgctgg	1020
	ttctggcggg	tgaggaataa	ccaagtgatg	gatggatacc	caatgcccat	tggccagttc	1080
45	tggcgggggc	tgcttgcgtc	catcaacact	gcctacgaga	ggaaggatgg	caaattcgct	1140
	ttcttcaaag	gagacaagca	ttgggtgttt	gatgaggcgt	ccctggaacc	tggctacccc	1200
	aagcacatta	aggagctggg	ccgagggctg	cctaccgaca	agattgatgc	tgtctctctc	1260
	tggatgcccc	atggaaagac	ctacttcttc	cgtggaaaca	agtactaccg	tttcaacgaa	1320
	gagctcaggg	cagtggatag	cgagtacccc	aagaacatca	aagtctggga	agggatccct	1380
50	gagtcctcca	gagggtcatt	catgggcagc	gatgaagtct	tcacttactt	ctacaagggg	1440
	aacaaatact	ggaaattcaa	caaccagaag	ctgaaggtag	aaccgggcta	ccccaaagtca	1500
	gccctgaggg	actggatggg	ctgcccctcg	ggaggccggc	cggatgaggg	gactgaggag	1560
	gagcgggagg	tgatcatcat	tgaggtggac	gaggaggcgg	gcggggcggt	gagcgcggct	1620
	gccgtgggtgc	tgcccgtgct	gctgctgttc	ctgggtgctg	cgggtgggct	tgcagctctc	1680
55	ttcttcagac	gccatgggac	ccccaggcga	ctgctctact	gccagcgttc	cctgctggac	1740
	aaggtctga						1749
	<210> 104						
60	<211> 2010						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						

<300>
<302> MMP15
<310> NM002428

5

<400> 104

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

atgggcagcg acccgagcgc gcccgagcgg cggggctgga cgggcagcct cctcggcgac 60
cgggaggagg cggcgcgggc gcgactgctg ccgctgctcc tgggtgcttct gggctgcctg 120
ggccttggcg tagcgggcga agacgcggag gtccatgccg agaactggct gcggctttat 180
ggctacctgc ctcagcccag ccgccatatg tccaccatgc gttccgcca gatcttggcc 240
tcggcccttg cagagatgca gcgcttctac gggatcccag tcaccggtgt gctcgacgaa 300
gagaccaagg agtggatgaa gcggccccgc tgtggggtgc cagaccagt t cgggggtacga 360
gtgaaagcca acctgcggcg gcgtcggaag cgctacgccc tcaccgggag gaagtgaac 420
aaccaccatc tgacctttag catccagaac tacacggaga agttgggctg gtaccactcg 480
atggaggcgg tgcgcagggc cttccgcgtg tgggagcagg ccacgcccct ggtcttccag 540
gaggtgcccct atgaggacat ccggtgctcg cgacagaagg aggccgacat catggtactc 600
tttgctctg gcttccacgg cgacagctcg ccgcttgatg gcaccggtgg ctttctggcc 660
cacgcttatt tccctggccc cggcctaggg ggggacaccc attttgacgc agatgagccc 720
tggaaccttct ccagcactga cctgcatgga aacaacctct tcctgggtggc agtgcagag 780
ctgggacacg cgctggggct ggagcactcc agcaaccca atgccatcat ggcgcggttc 840
taccagtggg aggagcttga caacttcaag ctgcccaggg acgatctccg tggcatccag 900
cagctctacg gtaccccaga cggctagcca cagcctaccc agcctctccc cactgtgacg 960
ccacggcggc caggccggcc tgaccacggc ccgcccggc ctcccagcc accaccccca 1020
ggtgggaagc cagagcggcc cccaaagccg gggcccccag tccagcccag agccacagag 1080
cggcccgacc agtatggccc caacatctgc gacggggact ttgacacagt ggccatgctt 1140
cgcggggaga tgttcgtgtt caaggccgc tggttctggc gagtccggca caaccgcgtc 1200
ctggacaact atcccagtc catcgggcac ttctggcggt gtctgcccgg tgacatcagt 1260
gctgcctacg agcgccaaga cggctgcttt gtctttttca aaggtagacc ctactggctc 1320
tttcgagaag cgaacctgga gcccggtac ccacagccgc tgaccagcta tggcctgggc 1380
atcccctatg accgcattga cacggccatc tgggtgggag ccacaggcca cacttcttc 1440
ttccaagagg acaggtactg gcgcttcaac gaggagacac agcgtggaga ccctgggtac 1500
cccaagccca tcagtgtctg gcaggggatc cctgcctccc ctaaaagggc cttcttgagc 1560
aatgacgcag cctacaccta cttctacaag ggcaccaaact actggaaatt cgacaatgag 1620
cgcctgcgga tggagcccgg ctaccccaag tccatcctgc gggacttcat gggctgccag 1680
gagcacgtgg agccaggccc ccgatggccc gacgtggccc ggccgcccct caacccccac 1740
gggggtgcag agcccggggc ggacagcgca gaggcgacg tgggggatgg ggatggggac 1800
tttggggccg gggtaacaa ggacgggggc agccgcgtgg tgggtgcagat ggaggaggtg 1860
gcacgggacg tgaacgtggg gatgggtgct gtgccactgc tggctgctgt ctgctcctg 1920
ggcctcacct acgcgtggg gcagatgcag cgcaagggtg cgccacgtgt cctgctttac 1980
tgcaagcgct cgctgcagga gtgggtctga 2010

<210> 105
<211> 1824
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP16
<310> NM005941

<400> 105

atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
ttttcttgc aaaccttgc ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
ttcaatgtgg aggtttgggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaatg 180
tcagtgtgc gctctgcaga gaccatgcag tctgcccctag ctgcatgca gcagtctat 240
ggcattaaca tgacaggaaa agtgacaga actggatgaa gaagccccga 300
tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgctg aaagcgtat 360
gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540
gatgtggata taaccattat ttttgcattc ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600

	ggagagggag	gatttttggc	acatgcctac	ttccctggac	caggaattgg	aggagatacc	660
	catttttgact	cagatgagcc	atggacacta	ggaaatccta	atcatgatgg	aaatgactta	720
	tttcttgtag	cagtccatga	actgggacat	gctctgggat	tggagcattc	caatgacccc	780
	actgccatca	tggctccatt	ttaccagtac	atggaaacag	acaacttcaa	actacctaata	840
5	gatgatattac	agggcatcca	gaaaatatat	ggtccacctg	acaagattcc	tccacctaca	900
	agacctctac	cgacagtgcc	cccacaccgc	tctattcctc	cggctgaccc	aaggaaaaat	960
	gacaggccaa	aacctcctcg	gctccaacc	ggcagaccct	cctatcccgg	agccaaaccc	1020
	aacatctgtg	atgggaactt	taacactcta	gctattcttc	gtcgtgagat	gtttgttttc	1080
	aaggaccagt	ggttttggcg	agtgagaaac	aacaggggtga	tggatggata	cccaatgcaa	1140
10	attacttact	tctggcgggg	cttgccctct	agtatcgatg	cagtttatga	aaatagcgac	1200
	gggaattttg	tgttctttta	aggtaacaaa	tattgggtgt	tcaaggatac	aactcttcaa	1260
	cctggttacc	ctcatgactt	gataaccctt	ggaagtggaa	ttccccctca	tggatttgat	1320
	tcagccattt	ggtggggagg	cgtcgggaaa	acctatttct	tcaagggaga	cagatattgg	1380
	agatatagtg	aagaaatgaa	aacaatggac	cctggctatc	ccaagccaat	cacagtctgg	1440
15	aaagggatcc	ctgaatctcc	tcagggagca	tttgtacaca	aagaaaatgg	ctttacgtat	1500
	ttctacaaag	gaaaggagta	ttggaaatcc	aacaaccaga	tactcaaggt	agaacctgga	1560
	catccaagat	ccatcctcaa	ggattttatg	ggctgtgatg	gaccaacaga	cagagttaaa	1620
	gaaggacaca	ccccaccaga	tgatgtagac	attgtcatca	aactggacaa	cacagccagc	1680
	actgtgaaag	ccatagctat	tgtcattccc	tgcatcttgg	ccttatgcct	ccttgatttg	1740
20	gtttacactg	tgttccagtt	caagaggaaa	ggaacacccc	gccacatact	gtactgtaaa	1800
	cgctctatgc	aagagtgggt	gtga				1824
	<210> 106						
25	<211> 1560						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
30	<302> MMP17						
	<310> NM004141						
	<400> 106						
35	atgcagcagt	ttggtggcct	ggaggccacc	ggcatcctgg	acgaggccac	cctggccctg	60
	atgaaaaccc	cacgtgctc	cctgccagac	ctccctgtcc	tgaccagggc	tcgcaggaga	120
	cgccaggctc	cagccccac	caagtggaa	aagaggaaac	tgtcgtggag	ggtccggacg	180
	ttcccacggg	actcaccact	ggggcacgac	acggtgcgtg	cactcatgta	ctacgccctc	240
	aaggtcttga	gcgcatttgc	gcccctgaac	ttccacgagg	tggcgggcag	caccgcgcag	300
	atccagatcg	acttctccaa	ggccgacccat	aacgacggct	accccttcga	cggccccggc	360
40	ggcaccgtgg	cccacgcctt	cttccccggc	caccaccaca	ccgccgggga	cacccacttt	420
	gacgatgacg	aggcctggac	cttccgctcc	tcggatgccc	acgggatgga	cctgtttgca	480
	gtggctgtcc	acgagtttgg	ccacgccatt	gggttaagcc	atgtggccgc	tgcacactcc	540
	atcatgcggc	cgtactacca	gggcccgttg	ggtgacccgc	tgcgctacgg	gctccccctac	600
	gaggacaagg	tgcgcgtctg	gcagctgtac	ggtgtgcggg	agtctgtgtc	tcccacggcg	660
45	cagcccaggg	agcctccctt	gctgccggag	ccccagaca	accggtccag	cgccccggcc	720
	aggaaggacg	tgccccacag	atgcagcact	cactttgacg	cggaggccca	gatccggggg	780
	gaagctttct	tcttcaaagg	caagtacttc	tggcggttga	cgcgggacgg	gcacctgggtg	840
	tccctgcagc	cggcacagat	gcaccgcttc	tggcggggcc	tgcgctgca	cctggacagc	900
	gtggacgcgg	tgtacgagcg	caccagcgac	cacaagatcg	tcttctttta	aggagacagg	960
50	tactgggtgt	tcaaggacaa	taacgtagag	gaaggatacc	cgcgccccgt	ctccgacttc	1020
	agcctcccgc	ctggcggcat	cgacgctgcc	ttctcctggg	cccacaatga	caggacttat	1080
	ttctttaagg	accagctgta	ctggcgtctc	gatgaccaca	cgaggcacat	ggacccccgc	1140
	taccccgccc	agagccccct	gtggaggggg	gtccccagca	cgtggagcga	cgcctgcgc	1200
	tggtcggacg	gtgcctccta	cttcttccgt	ggccaggagt	actggaaaagt	gctggatggc	1260
55	gagctggagg	tggcaccggg	gtacccacag	tccacggccc	gggactggct	ggtgtgtgga	1320
	gactcacagg	ccgatggatc	tgtggctgcg	ggcgtggacg	cggcagaggg	gccccgcgcc	1380
	cctccaggac	aacatgacca	gagccgctcg	gaggacgggt	acgaggtctg	ctcatgcacc	1440
	tctggggcat	cctctcccc	gggggcccc	ggccacttgg	tggctgccac	catgctgtg	1500
60	ctgctgcccgc	cactgtcacc	aggcgccctg	tggacagcgg	cccaggccct	gacgctatga	1560
	<210> 107						

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107
10 atggaggcgc taatggcccg gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctcctg 60
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgccgcg ccgtcgccca tcatcaagtt ccccgcgat 120
gtcgccccca aaacggacaa agagttagca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180
cccaaggaga gctgcaacct gtttggtgtg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240
tttgactgcg ccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gcggaagcca 300
15 cgctgcggca acccagatgt ggccaactac aactcttccc ctcgcaagcc caagtgggac 360
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggacct agagacagtg 420
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgatg tgacccact gcggttttct 480
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540
ggataccctt ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggcactggg 600
20 gttgggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga aggccaaagt 660
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gactactgca agttcccctt cttgttcaat 720
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctggtgtctc 780
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtcccatga agccctgttc 840
accatgggag gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900
25 tcctatgaca gctgcaccac tgagggccgc acggatggct accgctggtg cggcaccact 960
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgccttg agaccgccat gtccactggt 1020
ggtgggaact cagaagggtg cccctgtgtc tcccccttca ctttcttggg caacaaatat 1080
gagagctgca ccagcgcggg ccgcagtgcg ggaaagatgt ggtgtgcgac cacagccaac 1140
tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200
30 gcagcccacg agtttgacca cgccatgggg ctggagcact cccaagacct tggggccctg 1260
atggcaccga ttacaccta caccaagaac ttccgtctgt cccaggatga catcaagggc 1320
attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgaccttg gcaccggccc cacccccaca 1380
ctgggcccctg tactcctga gatctgcaaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440
atccgtggtg agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggcggaactg gacgccacgt 1500
35 gacaagccca tggggcccct gctggtggcc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560
gatgcggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtagccca agccactgac cagcctggga 1680
ctgccccttg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800
40 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860
gtggacctgc agggcgggcg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920
gagaacaaaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980
tga 1983

45 <210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108
60 atgaagagtc ttccaatcct actgttgctg tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaacagc tttgttagga gaaaggacag tggtcctggt 180

```

gttaaaaaaa tccgagaaat gcagaagttc cttggattgg aggtgacggg gaagctggac 240
tccgacactc tggaggtgat ggcgaagccc aggtgtggag ttcctgacgt tggtcacttc 300
agaacctttc ctggcatccc gaagtggagg aaaaccacc ttacatacag gattgtgaat 360
tatacaccag atttgccaaa agatgctgtt gatctgctg ttgagaaagc tctgaaagtc 420
5 tgggaagagg tgactccact cacattctcc aggctgtatg aaggagaggc tgatataatg 480
atctcttttg cagtttagaga acatggagac ttttaccctt ttgatggacc tggaaatggt 540
ttggcccatg cctatgcccc tggggccaggg attaatggag atgcccactt tgatgatgat 600
gaacaatgga caaaggatac aacagggacc aatttatttc tcgttgctgc tcatgaaatt 660
ggccactccc tgggtctctt tcaactcagcc aacactgaag ctttgatgta cccactctat 720
10 cactcactca cagacctgac tcggttccgc ctgtctcaag atgatataaa tggcattcag 780
tccctctatg gacctcccc tgactccctt gagaccccc tggtaaccac ggaacctgtc 840
cctccagaac ctgggacgcc agccaactgt gatcctgctt tgtcctttga tgctgtcagc 900
actctgaggg gagaaatcct gatctttaa gacaggcact tttggcgcaa atccctcagg 960
aagcttgaac ctgaattgca tttgatctct tcaatttggc catctcttcc ttcaggcggtg 1020
15 gatgccgcat atgaagttac tagcaaggac ctctgtttca tttttaaagg aaatcaattc 1080
tggggccatca gaggaaatga ggtacgagct ggatacccaa gaggcacca caccctaggt 1140
ttccctccaa ccgtgaggaa aatcgatgca gccatttctg ataaggaaaa gaacaaaaca 1200
tatttctttg tagaggacaa atactggaga tttgatgaga agagaaattc catggagcca 1260
ggctttccca agcaaatagc tgaagacttt ccagggattg actcaaagat tgatgctgtt 1320
20 tttgaagaat ttgggtctct ttatttcttt actggatctt cacagttgga gtttgaccca 1380
aatgcaaaga aagtgcaca cactttgaag agtaacagct ggcttaattg ttga 1434

```

```

25 <210> 109
    <211> 1404
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

30 <300>
    <302> MMP8
    <310> NM002424

```

```

<400> 109
atgttctccc tgaagacgct tccatttctg ctcttactcc atgtgcagat ttccaaggcc 60
35 tttcctgtat cttctaaaga gaaaaatata aaaactgttc aggactacct ggaaaagttc 120
taccaattac caagcaacca gtatcagctc acaagggaaga atggcactaa tgtgatcggt 180
gaaaagctta aagaaatgca gcgatttttt ggggtgaatg tgacggggaa gccaaatgag 240
gaaactctgg acatgatgaa aaagcctcgc tgtggagtgc ctgacagtgg tggttttatg 300
ttaaccccag gaaaccccaa gtgggaacgc actaacttga cctacaggat tcgaaactat 360
40 accccacagc tgtcagaggc tgaggtagaa agagctatca aggatgcctt tgaactctgg 420
agtgttgcat cacctctcat ctccaccagg atctcacagg gagaggcaga tatcaacatt 480
gctttttacc aaagagatca cggtgacaat tctccatttg atggacccaa tggaaacctt 540
gctcatgcct ttcagccagg ccaaggatgt ggaggagatg ctcattttga tgccgaagaa 600
acatggacca acacctcgc aaattacaac ttgtttcttg ttgctgtctc tgaatttggc 660
45 cattctttgg ggctcgctca ctctctgac cctgggtgcct tgatgtatcc caactatgct 720
ttcagggaaa ccagcaacta ctcaactcct caagatgaca tcgatggcat tcaggccatc 780
tatggacttt caagcaacct tatccaacct actggacca gacaccccaa accctgtgac 840
cccagtttga catttgatgc tatcaccaca ctccgtggag aaatactttt ctttaaagac 900
aggtacttct ggagaaggca tcctcagcta caaagagtcg aaatgaattt tatttctcta 960
50 ttctggccat ccttccaac tggatatacag gctgcttatg aagattttga cagagacctc 1020
atcttctctat ttaaaggcaa ccaatactgg gctctgagtg gctatgatat tctgcaagggt 1080
tatcccaagg atatatcaaa ctatggcttc ccagcagcg tccaagcaat tgacgcagct 1140
gttttctaca gaagtaaaac atactcttt taaaatgacc aattctggag atatgataac 1200
caaagacaat tcatggagcc aggttatccc aaaagcatat cagggtgcct tccaggaata 1260
55 gagagtaaag ttgatgcagt tttccagcaa gaacatttct tccatgtctt cagtggacca 1320
agatattacg catttgatct tattgtctag agagttaaca gagttgcaag aggcaataaa 1380
tggetttaact gtagatatgg ctga 1404

```

```

60 <210> 110
    <211> 2124
    <212> DNA

```

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

atgagcctct	ggcagccct	ggtcctggtg	ctcctggtgc	tgggctgctg	ctttgctgcc	60
cccagacagc	gccagtcac	ccttggtgctc	ttcctggag	acctgagaac	caatctcacc	120
gacaggcagc	tggcagagga	atacctgtac	cgctatggtt	acactcgggt	ggcagagatg	180
cgtggagagt	cgaaatctct	ggggcctgcg	ctgctgcttc	tccagaagca	actgtccctg	240
cccagagacc	gtgagctgga	tagcgccacg	ctgaaggcca	tgcgaacccc	acggtgctgg	300
gtcccagacc	tgggcagatt	ccaaaccttt	gagggcgacc	tcaagtggca	ccaccacaac	360
atcacctatt	ggatccaaaa	ctactcgga	gacttgccgc	gggcggtgat	tgacgacgcc	420
tttgcgcgcg	cttcgcact	gtggagcgcg	gtgacgcgcg	tcaccttcac	tcgctgtac	480
agccgggacg	cagacatcgt	catccagttt	ggtgtcgcg	agcagggaga	cgggtatccc	540
ttcgacggga	aggacgggct	cctggcacac	gcccttcctc	ctggcccccg	cattcaggga	600
gacgccatt	tcgacgatga	cgagttgttg	tcctgggca	agggcgctcg	ggttccaact	660
cggtttgaa	acgcagatgg	cgcggcctgc	cactccccct	tcattcttga	gggcgcctcc	720
tactctgcct	gcaccaccca	cggtcgtcc	gacggcttgc	cctggtgcag	taccacggcc	780
aactacgaca	ccgacgaccg	gtttggcttc	tgccccagcg	agagactcta	caccacggac	840
ggcaatgctg	atgggaaacc	ctgccagttt	ccattcatct	tccaaggcca	atcctactcc	900
gctgcacca	cggacggtcg	ctccgacggc	taccgctggt	gcgccaccac	cgccaactac	960
gaccgggaca	agctcttcgg	cttctgccc	acccgagctg	actcgacggt	gatggggggc	1020
aactcggcgg	gggagctgtg	cgtcttcccc	ttcactttcc	tgggtaagga	gtactcgacc	1080
tgtaccagcg	aggcccgcg	agatgggcgc	ctctggtgcg	ctaccacctc	gaactttgac	1140
agcgacaaga	agtggggctt	ctgcccggac	caaggataca	gtttgttcc	cgtggcgggc	1200
catgagttcg	gccacgcgct	gggcttagat	cattcctcag	tgccggaggc	gctcatgtac	1260
cctatgtacc	gcttcactga	ggggcccccc	ttgcataagg	acgacgtgaa	tgccatcccg	1320
cacctctatg	gtcctcgccc	tgaacctgag	ccacggcctc	caaccaccac	cacaccgcag	1380
cccacggctc	ccccgacggt	ctgccccacc	ggacccccca	ctgtccaccc	ctcagagcgc	1440
cccacagctg	gccccacagg	tccccctca	gctggcccc	cagggtcccc	cactgctggc	1500
cctttacagg	ccactactgt	gcctttgagt	ccggtggacg	atgcctgcaa	cgtgaacatc	1560
ttcgacgcca	tcgcgagat	tgggaaccag	ctgtatttgt	tcaaggatgg	gaagtactgg	1620
cgattctctg	agggcagggg	gagccggcgc	cagggcccc	tccttatcgc	cgacaagtgg	1680
cccgcgctgc	cccgaagct	ggactcggtc	tttgaggagc	ggctctccaa	gaagcttttc	1740
ttcttctctg	ggcgccagg	gtgggtgtac	acaggcgct	cgtgctggg	cccagggcgt	1800
ctggacaagc	tgggcctggg	agccgacgtg	gccaggtga	ccggggccct	ccggagtggc	1860
agggggaaga	tgctgctgtt	cagcgggcgg	cgctctgga	ggttcgacgt	gaaggcgag	1920
atggtggatc	cccggagcgc	cagcgagggtg	gaccggatgt	tccccggggt	gcctttggac	1980
acgcacgacg	tcttcagta	ccgagagaaa	gcctatttct	gccaggaccg	cttctactgg	2040
cgcgtgagtt	cccggagtga	gttgaaccag	gtggaccaag	tgggctacgt	gacctatgac	2100
atcctgcagt	gcctgagga	ctag				2124

45

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

55

<400> 111

atggctgacg	ttttccggg	caacgactcc	acggcgtctc	aggacgtggc	caaccgcttc	60
gcccgcгааg	gggcgctgag	gcagaagaac	gtgcacgagg	tgaaggacca	caaattcatc	120
ggcgcttct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggggtt	180
gggaaacaag	gcttccagtg	ccaagtttgc	tgttttgtgg	tccacaagag	gtgccatgaa	240
tttggtactt	tttctgtcc	gggtgcggat	aagggaccgc	acactgatga	cccaggagac	300
aagcacaagt	tcaaaatcca	cacttacgga	agcccccact	tctgcgatca	ctgtgggtca	360
ctgctctatg	gacttatcca	tcaagggatg	aatgtgaca	cctgcgatat	gaacgttcac	420

60

5 aagcaatgcg tcatcaatgt cccagcctc tgcggaatgg atcacactga gaagaggggg 480
 cggatttacc taaaggctga ggttgctgat gaaaagctcc atgtcacagt acgagatgca 540
 aaaaatctaa tccctatgga tccaaacggg ctttcagatc cttatgtgaa gctgaaactt 600
 attcctgatc ccaagaatga aagcaagcaa aaaacccaaa ccatccgctc cacactaaat 660
 cgcagtgga atgagtcctt tacattcaaa ttgaaacctt cagacaaaga cgcagactg 720
 tctgtagaaa tctgggactg ggatcgaaca acaaggaaatg acttcatggg atccctttcc 780
 tttggagttt cggagctgat gaagatgccg gccagtggat ggtacaagt gcttaacca 840
 gaagaagggtg agtactacaa cgtaccatt cgggaagggg acgaggaagg aaacatggaa 900
 ctcaggcaga aattcgagaa agccaaactt ggcctgctg gcaacaaagt catcagtc 960
 10 tctgaagaca ggaaacaacc ttccaacaac cttgaccgag tgaaactcac ggacttcaat 1020
 ttcctcatgg tgttgggaaa ggggagttt ggaaagggtga tgcttgccga caggaagggc 1080
 acagaagaac tgtatgcaat caaaatcctg aagaaggatg tgggtattca ggatgatgac 1140
 gtggagtga ccatggtaga aaagcgagtc ttggccctgc ttgacaaacc cccgttcttg 1200
 acgcagctgc actcctgctt ccagacagtg gatcggctgt acttcgtcat ggaatatgtc 1260
 15 aacgggtggg acctcatgta ccacattcag caagtaggaa aatttaagga accacaagca 1320
 gtattctatg cggcagagat ttccatcgga ttgttcttcc ttcataaaag aggaatcatt 1380
 tatagggatc tgaagttaga taacgtcatg ttggattcag aaggacatat caaaattgct 1440
 gactttggga tgtgcaagga acacatgatg gatggagtca cgaccaggac cttctgtggg 1500
 actccagatt atatcgcccc agagataatc gcttatcagc cgtatggaaa atctgtggac 1560
 20 tgggtggcct atggcgctct gttgtatgaa atgcttgccg ggcagcctcc atttgatgg 1620
 gaagatgaag acgagctatt tcagtctatc atggagcaca acgtttccta tccaaaatcc 1680
 ttgtccaagg aggctgtttc tatctgcaaa ggactgatga ccaaacaccc agccaagcgg 1740
 ctgggctgtg ggcctgaggg ggagaggagc gtgagagagc atgccttctt ccggaggatc 1800
 gactgggaaa aactggagaa caggagagac cagccaccat tcaagcccaa agtgtgtggc 1860
 25 aaaggagcag agaactttga caagttcttc acacgaggac agcccgctctt aacaccacct 1920
 gatcagctgg ttattgctaa catagaccag tctgattttg aagggttctc gtatgtcaac 1980
 cccagtttg tgcaccccat cttacagagt gcagtatga 2019

30 <210> 112
 <211> 2022
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> PKC beta
 <310> X07109

40 <400> 112
 atggctgacc cggctgcggg gccgcgcggc agcagggggc aggagagcac cgtgcgcttc 60
 gccgcgcaag gcgcctccg gcagaagaac gtgcatgagg tcaagaacca caaattcacc 120
 gccgccttct tcaagcagcc caccttctgc agccactgca cgcacttcat ctggggcttc 180
 gggaaagcagg gattccagtg ccaagtttgc tgccttctgg tgcacaagcg gtgccaagaa 240
 tttgtcacat tctcctgccc tggcgctgac aagggtccag cctccgatga ccccgcgagc 300
 45 aaacacaagt ttaagatcca cacgtactcc agccccacgt tttgtgacca ctgtgggtca 360
 ctgctgtatg gactcatcca ccaggggatg aaatgtgaca cctgcatgat gaatgtgcac 420
 aagcgctgcg tgatgaatgt tcccagcctg tgtggcacgg accacacgga gcgcgcggc 480
 cgcacttaca tccaggccca catcgacagg gacgtcctca ttgtcctcgt aagagatgct 540
 aaaaaccttg tacctatgga ccccaatggc ctgtcagatc cctacgtaaa actgaaactg 600
 50 attcccgatc ccaaaagtga gagcaaacag aagaccaaaa ccatcaaatg ctccctcaac 660
 cctgagtggg atgagacatt tagatttcag ctgaaagaat cggacaaaga cagaagactg 720
 tcatgagaga tttgggattg ggatttgacc agcaggaatg acttcatggg atctttgtcc 780
 tttgggattt ctgaacttca gaaggccagt gttgatggct ggtttaagtt actgagccag 840
 gaggaaggcg agtacttcaa tgtgcctgtg ccaccagaag gaagtgaagg caatgaagaa 900
 55 ctgcggcaga aatttgagag ggccaagatc agtcagggaa ccaaggtccc ggaagaaaag 960
 acgaccaaca ctgtctccaa atttgacaac aatggcaaca gagaccggat gaaactgacc 1020
 gattttaact tcctaattgg gctggggaaa ggcagctttg gcaaggtcat gctttcagaa 1080
 cgaaaaggca cagatgagct ctatgctgtg aagatcctga agaaggacgt tgtgatccaa 1140
 gatgatgacg tggagtgcac tatggtggag aagcgggtgt tggccctgcc tgggaagccg 1200
 60 ccttctctga cccagctcca ctctgcttc cagaccatgg accgcctgta ctttgtgatg 1260
 gagtacgtga atgggggcga cctcatgtat cacatccagc aagtcggccg gttcaaggag 1320
 ccccatgctg tattttacgc tgcagaaatt gccatcggtc tgttcttctt acagagtaag 1380


```

5  ggcatcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440
   aagattgccg attttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500
   ttctgtggca ctccagacta catcgccccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560
   tccgtgggatt ggtgggcatt tggagtcctg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
   tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaaacaaa cgtagcctat 1680
   cccaagtota tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacaccca 1740
   ggcaaacgtc tgggttgtgg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
   cggtatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
   gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtcccta 1920
10 acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
   tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022

```

```

15 <210> 113
   <211> 2031
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

```

```

20 <300>
   <302> PKC delta
   <310> NM006254

```

```

25 <400> 113
   atggcgccgt tcctgcgcac cgcttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
   gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
   gggaaaacac tggtcagaaa gaagccgacc atgtatcctg agtggagtc gacgttcgat 180
   gcccacatct atgagggggc cgctatccag atttgtctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
   gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcgggt ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
   aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360
30 ttcttgaggg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
   acgatgaacc gccgcggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaaccatgag 480
   tttatcgcca ccttcttttg gcaacccacc ttctgttctg tgtgcaaaga ctttgtctgg 540
   ggcctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
   atcgacaaga tcactggcag atgcactggc acccgggcca acagccggga cactatattc 660
35 cagaaagaac gcttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
   cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tggtagaaga gggattaaag 780
   tgtgaagact gggcatgaa tgtgcacat aaatgccggg agaagggtggc caacctctgc 840
   ggcatcaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcaccagag agcctcccg 900
   agatcagact cagcctctc agagcctgtt gggatatatc agggtttcga gaagaagacc 960
40 ggagtgtctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
   agcagcaagt gcaacatcaa caacttcate ttccacaagg tcctgggcaa aggcagcttc 1080
   gggaaaggtg tgcttgagga gctgaagggc agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140
   aagaaggatg tggctctgat cgacgacgac gtggagtga ccatgggtga gaagcgggtg 1200
   ctgacacttg ccgcagagaa tccctttctc acccacctca tctgcacctt ccagaccaag 1260
45 gaccacctgt tctttgtgat ggagtctctc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320
   gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380
   ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
   ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaaga gaacatattc 1500
   ggggagagcc gggccagcac cttctgcggc acccctgact atatcgcccc tgagatcccta 1560
50 cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtggtctt tcggggctct tctgtacgag 1620
   atgctcattg gccagtcctt cttccatggt gatgatgagg atgaactctt cgagtccatc 1680
   cgtgtggaca cgccacatta tccccgttg ataccaagg agtccaagga catcctggag 1740
   aagctctttg aaagggaacc aaccaagagg ctgggaatga cgggaaacat caaaatccac 1800
   ccttcttcca agacataaaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttggg gccaccttc 1860
55 aggcccaaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920
   aaggcgcgcc tctctacag cgacaagaac ctcatcgact ccatggacca gtctgcattc 1980
   gctggcttct cctttgtgaa ccccaaattc gagcacctcc tggagattg a 2031

```

```

60 <210> 114
   <211> 2049
   <212> DNA

```

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcatcgg tgaggcagtg 60
gggctgcagc ccaccgcgtg gtccctgcgc cactcgtctt tcaagaaggg ccaccagctg 120
10 ctggaccctt atctgacggg gagcgtggac caggtgcgcg tgggccagac cagcaccaag 180
cagaagacca acaaaccac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240
cacctcgagt tggccgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
accctgcagt tccaggagct cgtcggcacg accggcgccct cggacacctt cgagggttg 360
gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggaataa cccttaccgg gagtttctct 420
15 gaagctactc tccagagaga ccggtcttcc aaacatttta ccagggaagc ccaaagggtc 480
atgcgaaggc gaggccacca gatcaatgga cacaagtcca tggccacgta tctgaggcag 540
cccactact gctctcactg cagggagttt atctggggag tggttgaggaa acagggttat 600
cagtgcgaag tgtgcacctg tctcgtccat aaacgctgcc atcatctaata tgttacagcc 660
tgtacttgcc aaaacaatat taacaagtgt gattcaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720
20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780
tgtggctcac tgctctgggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840
aatgtgcata ttcgatgtca agcgaacgtg gcccttaact gtggggtaaa tgcggtggaa 900
cttgcgaaga ccctggcagg gatgggtctc caaccgggaa atatttctcc aacctcgaaa 960
ctcgtttcca gatcgacctt aagacgacag ggaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020
25 attgggggta attcttccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtgttg 1080
gggaagggga gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140
gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200
accgagaaaa ggatcctgtc tctggcccgcc aatcacccct tcctcactca gttgttctgc 1260
tgctttcaga ccccgatcg tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg gggtgacttg 1320
30 atgttccaca ttcagaagtc tctgtgtttt gatgaagcac gagctcgttt ctatgctgca 1380
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440
ctggacaatg tcctgttgga ccacgagggg cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
aaggagggga tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatata 1560
gtctcagaga tcctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactgggt ggcaatgggc 1620
35 gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680
ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aaccaccaca tgcgcttggg cagcctgact 1800
cagggaggcg agcacgccat cttgagacat ccttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860
ctgaaccatc gccaaataga accgcctttc agaccagaa tcaaatcccg agaagatgtc 1920
40 agtaattttg accctgactt cataaaggaa gaccagttt taactccaat tgatgaggga 1980
catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
caaccatag 2049

45 <210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

atgtttggcag aactcaaggc caaagatgaa gtatatgctg tgaagggtctt aaagaaggac 60
gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
gcacggaaac acccgtacct taccacaactc tactgtctgt tccagaccaa ggaccgcctc 180
ttttctgctc tgggaatatgt aaatgggtgga gacctcatgt ttcagattca gcgctcccca 240
aaattcgacg agcctcgctc acggttctat gctgcagagg tcacatcggc cctcatgttc 300
60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360
gaaggctact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggtattc gaatggtgtg 420
acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagttg 480

```

gagtatggcc cctccgtgga ctggtgggccc ctgggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540
ggacagcctc cctttgaggc cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600
gacgtgctgt acccagctctg gctcagcaag gaggctgtca gcatcttgaa agctttcatg 660
acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaattggcg ggacgccatc 720
5 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780
ccacccttca aaccacgcat taaaaccaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840
acccgggaag agccggtact cacccttgtg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900
gaggaattca aaggtttctc ctactttggt gaagacctga tgccttga 948

10 <210> 116
    <211> 1764
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

15 <300>
    <302> PKC iota
    <310> NM002740

20 <400> 116
atgtcccaca cggctcgcagg cggcgggcagg ggggaccatt cccaccaggc cggggtgaaa 60
gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120
ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180
25 tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240
tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgt cccttgtgta 300
ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagagggtgca 360
cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420
aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttgagac ccaaggatat 480
aagtgcatac actgcaaact cttggttcac aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540
30 tgtgggcggc attctttgcc acaggaacca gtgatgccc tggatcagtc atccatgcat 600
tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcattgagag tttggatcaa 660
gtttgtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720
ggctctcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagtatatg caaagtactg 780
ttggttcgat taaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840
35 gttaatgatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900
tccaatcatc ctttccttgt tgggctgcat tcttgcttcc agacagaaag cagattgttc 960
tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgttcc atatgcagcg acaaaagaaa 1020
cttcctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080
catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaagggaag gattacggcc aggagatata 1200
accagcactt tctgtggtac tcctaattac attgtcctcg aaattttaag aggagaagat 1260
tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgtcca tgtttgagat gatggcagga 1320
aggctctcat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380
45 ctcttccaag ttatttttga aaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440
gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
caaacaggat ttgctgatat tcaggacac cgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560
atggagcaaa aacagggtgt acctcccttt aaaccaaata tttctgggga atttggtttg 1620
gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tctctccaga tgacgatgac 1680
attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaaggttttg agtatatcaa tcctcttttg 1740
50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

<210> 117
<211> 2451
55 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> PKC mu
60 <310> XM007234

    <400> 117

```

atgtatgata agatcctgct ttttcgccat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60
 gtgaaagcgg ccagtgatat ccaggaaggc gatcttattg aagtggctctt gtcagcttcc 120
 gccacctttg aagactttca gattcgctccc cagcgtctctt ttgttcattc atacagagct 180
 ccagctttct gtgatcactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtcttaaa 240
 5 tgtgaagggt gtggtctgaa ttaccataag agatgtgcat ttaaaatacc caacaattgc 300
 agcgggtgtga ggcggagaag gctctcaaac gtttccctca ctgggggtcag caccatccgc 360
 acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc cccttctgca aaaatcacca 420
 tcagagtcgt ttattggctg agagaagagg tcaaattctc aatcatacat tggacgacca 480
 attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgtcatccac 540
 10 tcctacaccc ggcccacagt gtgccagtac tgcaagaagc ttctgaagggt gcttttcagg 600
 cagggcttgc agtgcaaga ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660
 ccaaacaact gccttggcga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720
 tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780
 atggatgata tggagaagc aatgggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtggcag 840
 15 aacgacagtg gcgagatgca agatccagac ccagaccagc aggacgcaa cagaaccatc 900
 agtccatcaa caagcaacaa tatcccactc atgagggtag tgcagtctgt caaacacacg 960
 aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020
 acgctgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattaccct ctttcagaat 1080
 gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140
 20 gtaaaaaactt cagctttaat tcctaattggg gccaatcctc attgtttcga aatcactacg 1200
 gcaaatgtag tgtattatgt gggagaaaaat gtggtcaatc cttccagccc atcaccaaatt 1260
 aacagtgttc tcaccagtgg cgttgggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320
 cagcatgccc ttatgcccgt cattcccaag ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380
 cacagagata tctctgtgag tatttcagta tcaaattgcc agattcaaga aaatgtggac 1440
 25 atcagcacag tatatcagat ttttcctgat gaagtactgg gttctggaca gtttggaatt 1500
 gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaat cattgacaaa 1560
 ttacgatttc caacaaaaca agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1620
 cttcatcacc ctgggtgtgt aaatttgag tgtatgtttg agacgctga aagagtgttt 1680
 gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaatga tcttgtcaag tgaaaaggc 1740
 30 aggttgccag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcggcac 1800
 cttcattttta aaaatatcgt tcaactgtgac ctcaaaccag aaaatgtgtt gctagcctca 1860
 gctgatecct ttcctcaggt gaaactttgt gattttgtgt ttgcccggat cattggagag 1920
 aagtctttcc ggaggtcagt ggtgggtacc cccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980
 aacaagggtc acaatcgctc tctagacatg tggctgtgtt gggctatcat ctatgtaagc 2040
 35 ctaagcggca cattccatt taatgaagat gaagacatac acgaccaaatt tcagaatgca 2100
 gctttcatgt atccaccaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttatc 2160
 aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaaag cgctacagtg tggataagac cttgagccac 2220
 ccttggctac aggactatca gacctgggta gatttgcgag agctggaatg caaaatcggg 2280
 gagcgctaca tcacccatga aagtgatgac ctgaggtggg agaagtatgc aggcgagcag 2340
 40 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgtca gccacagtga cactcctgag 2400
 actgaagaaa cagaaatgaa agccctcggg gagcgtgtca gcacccatg a 2451

45 <210> 118
 <211> 2673
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> PKC nu
 <310> NM005813

55 <400> 118
 atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaccac agctattcct 60
 gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtcctaaga cgggactctc tgeccgactc 120
 tctaattgaa gcttcagctc accatcactc accaactcca gaggtcagt gcatacagtt 180
 tcatttctac tgcaaatggg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240
 tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaagt tccagagtgt 300
 ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctgagaaaac 360
 60 attttgcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420
 ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgtc cacatactct ctatgtacat 480
 tcttataaag ctctacttt ctgtgattac tgtggtgaga tgctgtgggg attggtacgt 540

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatcttt	accaggaccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttgga	gtggtcgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaaggtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctcttttcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaag	attgcaaatt	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaagt	accaagagac	960
	tgccttggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggttt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	caaaaaagga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtccatcaa	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgaggggtt	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaa	gggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gcagacaaat	gtctaacatt	atttcagaat	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccacttttcag	aaattctcct	catatcttca	ccacgagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttcgt	tgggtgagaac	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tcctgttctt	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tcgccaagcc	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcaacttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatata	agtactgttt	accagatctt	tgcagatgag	1740
	gtgcttggtt	caggccagtt	tggcatcggt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggtattttt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	ccccagaacg	agtctttgta	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtga	gaaaagtcgg	cttccagaac	gaattactaa	attcatggtc	2040
	acacagatac	ttgttgcttt	gaggaatctg	catttttaaga	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgtctgct	tgcatacagc	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggatttt	cacgcatac	tggtgaaaa	tcatttcagga	gatctgtggg	aggaactcca	2220
	gcataacttag	ccctgaagt	tctccggagc	aaaggttaca	accgttcctt	agatatgttg	2280
30	tcagtgggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaatacca	aaatgctgca	tttatgtacc	caccaaatac	atggagagaa	2400
	atttctgggtg	aagcaattga	tctgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaacgt	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcatccc	tggctacagg	actatcagac	ttggcttgac	2520
	cttagagaat	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgataacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaataccag	atgatattgga	agaagatcct	taa			2673
	<210>	119					
40	<211>	2121					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
45	<302>	PKC tau					
	<310>	NM006257					
	<400>	119					
	atgtcgccat	ttcttcggat	tggcttgtcc	aactttgact	gcgggtcctg	ccagtcttgt	60
50	cagggcgagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgtca	aagagtatgt	cgaatcagag	120
	aacgggcaga	tgtatatcca	gaaaaagcct	accatgtacc	caccctggga	cagcactttt	180
	gatgcccata	tcaacaaggg	aagagtcattg	cagatcattg	tgaaaggcaa	aaacgtggac	240
	ctcatctctg	aaaccaccgt	ggagctctac	ctgctggctg	agaggtgcag	gaagaacaac	300
	gggaagacag	aaatatgggt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgcta	gaatgcaaga	360
55	tactttcttg	aaatgagtga	cacaaaggac	atgaatgaat	ttgagacgga	aggcttcttt	420
	gctttgcata	agcgccgggg	tgccatcaag	caggcaagg	tccaccacgt	caagtgccac	480
	gagttcactg	ccaccttctt	cccacagccc	acattttgct	ctgtctgcca	cgagtttgtc	540
	tggggcctga	acaaacaggg	ctaccagtgc	gcacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
	tgtattgata	aagttatagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaaccatg	660
60	ttccacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
	agcccagact	tctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
	aagtgtgatg	catgtggcat	gaatgtgcac	catagatgcc	agacaaagg	ggccaacctt	840

5 tgtggcataa accagaagct aatggctgaa ggcgtggcca tgattgagag cactcaacag 900
 gctcgtgct taagagatac tgaacagatc ttcagagaag gtccggttga aattgggtctc 960
 ccatgctcca tcaaaaatga agcaaggccg ccatgtttac cgacaccggg aaaaagagag 1020
 cctcagggca tttcctggga gtctccgttg gatgaggtgg ataaaatgtg ccatcttcca 1080
 5 gaacctgaac tgaacaaaaga aagaccatct ctgcagatta aactaaaaat tgaggatttt 1140
 atcttgacaca aaatgttggg gaaaggaagt tttggcaagg tcttctctggc agaattcaag 1200
 aaaaccaatc aatttttcgc aataaaggcc ttaaagaaag atgtggtctt gatggacgat 1260
 gatgttgagt gcacgatggt agagaagaga gttctttcct tggcctggga gcatccgttt 1320
 ctgacgcaca tgtttttgtac attccagacc aaggaaaacc tcttttttgt gatggagtac 1380
 10 ctcaacggag gggacttaat gtaccacatc caaagctgcc acaagttcga cctttccaga 1440
 gcgacgtttt atgtgctga aatcattctt ggtctgcagt tccttcattc caaaggaata 1500
 gtctacaggg acctgaagct agataacatc ctgttagaca aagatggaca tatcaagatc 1560
 gcggtttttg gaatgtgcaa ggagaacatg ttaggagatg ccaagacgaa taccttctgt 1620
 gggacacctg actacatcgc cccagagatc ttgctgggtc agaaatacaa ccactctgtg 1680
 15 gactggtggt ccttcggggt tctcctttat gaaatgctga ttggtcagtc gcctttccac 1740
 gggcaggatg aggaggagct ctccactcc atccgcatgg acaatccctt ttaccacagg 1800
 tggctggaga aggaagcaaa ggaccttctg gtgaagctct tcgtgcgaga acctgagaag 1860
 aggctgggag tgaggggaga catccgcag caccctttgt ttcgggagat caactgggag 1920
 gaacttgaac ggaaggagat tgacccaccg ttccggccga aagtgaatc accatttgac 1980
 20 tgcagcaatt tcgacaaaaga attcttaaac gagaagcccc gctgtcatt tgccgacaga 2040
 gcatgatca acagcatgga ccagaatatg ttcaggaaact tttccttcat gaacccggg 2100
 atggagcggc tgatatectg a 2121

25 <210> 120
 <211> 1779
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> PKC zeta
 <310> NM2744

35 <400> 120
 atgcccagca ggaccgaccc caagatggaa gggagcggcg gccgcgtccg cctcaaggcg 60
 cattacgggg gggacatctt catcacagc gtggacgccc ccacgacctt cgaggagctc 120
 tgtgaggaag tgagagacat gtgtcgtctg caccagcagc acccgtcac cctcaagtgg 180
 gtggacagcg aaggtgaccc ttgcacggtg tcctcccaga tggagctgga agaggctttc 240
 40 cgcttgccc gtcagtgcag ggatgaaggc ctcatcatte atgttttccc gagcaccct 300
 gagcgcctg cctgcccag tccgggagaa gacaaaatcta tctaccgccc gggagccaga 360
 agatggagga agctgtaccg tgccaacggc cacctcttcc aagccaagcg ctttaacagg 420
 agagcgtact gcggtcagtg cagcgagagg atatggggcc tcgcgaggca aggctacagg 480
 tgcataact gcaaaactgct ggtecataag cgtgcacag gcctcgtccc gctgacctgc 540
 45 aggaagcata tggattctgt catgccttcc caagagcctc cagtagacga caagaacgag 600
 gagcgcgacc ttcttccga ggagacagat ggaattgctt acatttcctc atcccgaag 660
 catgacagca ttaaagacga ctccgaggac cttaagccag ttatcgatgg gatggatgga 720
 atcaaaatct ctcaagggtc tgggctgcag gactttgacc taatcagagt catcgggcgc 780
 gggagctacg ccaagggttct cctggtgcgg ttgaagaaga atgaccaa attacgccatg 840
 50 aaagtgggta agaaagagct ggtgcatgat gacgaggata ttgactgggt acagacagag 900
 aagcacgtgt ttgagcaggc atccagcaac ccttctctgg tcggattaca ctctgcttc 960
 cagacgacaa gtcggttgtt cctggtcatt gactacgtca acggcgggga cctgatgttc 1020
 cacatgcaga ggcagaggaa gctccctgag gagcacgcca ggttctacgc ggccgagatc 1080
 tgcacgccc tcaacttctt gcacgagagg gggatcatct acagggacct gaagctggac 1140
 aacgtccctc tggatgcgga cgggcacatc aagctcacag actacggcat gtgcaaggaa 1200
 55 ggcctgggccc cctggtgacac aacgagcact ttctgcggaa ccccgaaatca catcgcccc 1260
 gaaatcctgc ggggagagga gtacgggttc agcgtggact ggtgggcgct gggagtcctc 1320
 atgtttgaga tgatggccgg gcgtccccg ttcgacatca tcaccgacaa cccggacatg 1380
 aacacagagg actacctttt ccaagtgatc ctggagaagc ccacccggat ccccggttc 1440
 ctgtccgtca agcctccca tgttttaaaa ggatttttaa ataaggaccc caaagagagg 1500
 60 ctggtgctgc ggccacagac tggattttct gacatcaagt cccacgcgtt cttccgagc 1560
 atagactggg acttgctgga gaagaagcag gcgtccctc cattccagcc acagatcaca 1620
 gacgactacg gtctggacaa ctttgacaca cagttcacca gcgagccgt gcagctgacc 1680

```

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5  <210> 121
   <211> 576
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

10 <300>
   <302> VEGF
   <310> NM003376

15 <400> 121
   atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgccct tgctgctcta cctccaccat 60
   gccaaagtggc cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
   gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctggtggac 180
   atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240
   atgcgatgcg ggggctgctg caatgacgag ggcttgagg gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
   agcttcctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
   aatccctgtg ggcttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
   tgtaaatgtt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
   gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cgttga 576

25 <210> 122
   <211> 624
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

30 <300>
   <302> VEGF B
   <310> NM003377

35 <400> 122
   atgagccctc tgctccgccc cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60
   gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120
   gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gagtggtgg tgcccttgac tgtggagctc 180
40 atgggcaccg tggccaaaca gctggtgccc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtggtggc 240
   tgctgccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccggtatgcag 300
   atcctcatga tccggtacct gagcagtcag ctggggggaga tgtccctgga agaacacagc 360
   cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgcgtgtga agccagacag ggctgccact 420
   cccaccacc gtccccagcc ccgttctggt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480
45 tccccagctg acatcaccca tccccactca gccccaggcc cctctgcccc cgctgcaccc 540
   agcaccacca gcgcctgac ccccgacct gccgcgccc ctgccgacgc cgcagcttcc 600
   tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123
   <211> 1260
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

55 <300>
   <302> VEGF C
   <310> NM005429

60 <400> 123
   atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgctgc gctgetcccc 60
   ggtcctcgcg aggcgcccgc cgccgcgccc gccttcgagt ccggactcga cctctcggac 120
   gcgagagccc acgcgggcca ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

```

5 cggctctgtgt ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct accagaata ttggaaaatg 240
 tacaagtgtc agctaaggaa aggaggctgg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300
 tcaaggacag aagagactat aaaatttgct gcagcacatt ataatacaga gatcttgaaa 360
 agtattgata atgagtgagg aaagactcaa tgcattgccac gggagggtgtg tatagatgtg 420
 5 gggaaaggagt ttggagtgcg gacaaacacc ttctttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480
 agatgtggggg gttgctgcaa tagtgagggg ctgcagtgcg tgaacaccag cacgagctac 540
 ctacagcaaga cgttatttga aattacagtg cctctctctc aaggcccaa accagtaaca 600
 atcagttttg ccaatcacac ttccctgccg tgcattgtct aactggatgt ttacagacaa 660
 gttcattcca ttattagacg ttccctgccg gcaacactac cacagtgtca ggcagcgaa 720
 10 aagacctgcc ccaccaatta catgtggaat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780
 gattttatgt ttctctcgga tgctggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840
 ggaccaaaca aggagctgga tgaagagacc tgtcagtgtg tctgcagagc ggggcttcgg 900
 cctgccagct gtggaccca caaagaacta gacagaaact catgccagtg tgtctgtaaa 960
 15 aacaaactct tccccagcca atgtggggcc aaccgagaat ttgatgaaa cacatgccag 1020
 tgtgtatgta aaagaactcg ccccagaaat caaccctaa atcctggaaa atgtgcctgt 1080
 gaatgtacag aaagtccaca gaaatgcttg ttaaaaggaa agaagtcca ccacaaaca 1140
 tgcagctgtt acagacggcc atgtacgaac cgccagaagg cttgtgagcc aggattttca 1200
 tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcatattgga aaagaccaca aatgagctaa 1260

20 <210> 124
 <211> 1074
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> VEGF D
 <310> AJ000185

30 <400> 124
 atattcaaaa tgtacagaga gtgggtagtg gtgaatgttt tcatgatgtt gtacgtccag 60
 ctggtgcagg gctccagtaa tgaacatgga ccagtgaagc gatcatctca gtccacattg 120
 gaacgatctg aacagcagat cagggtctgt tctagtttgg aggaactact tcgaattact 180
 35 cactctgagg actggaagct gtggagatgc aggctgaggc tcaaaagtgt taccagtatg 240
 gactctcgct cagcatccca tcggtccact aggtttgcgg caactttcta tgacattgaa 300
 aactaaaag ttatagatga agaattggca agaactcagt gcagccctag agaaacgtgc 360
 gtggaggtgg ccagtgaagc ggggaagagt accaacacat tcttcaagcc cccttgtgtg 420
 aacgtgttcc gatgtggtgg ctgttgcaat gaagagagcc ttatctgtat gaacaccagc 480
 40 acctcgtaaa ttccaaaca gctctttgag atatcagtgc ctttgacatc agtacctgaa 540
 ttagtgacct tttaaagtgc caatcatata gttgttaagt gcttgccaac agccccccgc 600
 catccatact caattatcag aagatccatc cagatccctg aagaagatcg ctgttcccat 660
 tccaagaaac tctgtcctat tgacatgcta tgggtagca acaaatgtaa atgtgttttg 720
 caggaggaaa atccacttgc tggacagaaa gaccactctc atctccagga accagctctc 780
 45 tgtggggccac acatgatgtt tgacgaagat cgttgcgagt gtgtctgtaa aacaccatgt 840
 cccaaagatc taatccagca ccccaaaaac tgcagtgtgt ttgagtgcga agaaagtctg 900
 gagacctgct gccagaagca caagctatct caccagaca cctgcagctg tgaggacaga 960
 tgcccttttc ataccagacc atgtgcaagt ggcaaaacag catgtgcaaa gcattgccgc 1020
 tttccaaagg agaaaagggc tgcccagggg ccccacagcc gaaagaatcc ttga 1074

50 <210> 125
 <211> 1314
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> E2F
 <310> M96577

60 <400> 125
 atggccttgg ccggggcccc tgcggggcgg ccatgcgcgc cggcgctgga ggccctgctc 60
 ggggccggcg cgctgcggct gctcgactcc tcgcagatcg tcatcatctc cgccgcgcag 120

gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc ccgcggcgcg ccgcggccgg cccctgcgac 180
 cctgacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacacccag tgcgccgcgg 240
 cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggctggacc tggaaactga ccatcagtac 300
 ctggccgaga gcagtgggccc agctcggggc agaggccggc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
 5 tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tcaactgaatc tgaccaccaa gcgcttcctg 420
 gagctgctga gccactcggc tgacgggtgtc gtgcacctga actgggctgc cgagggtgctg 480
 aaggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgaggggcat ccagctcatt 540
 gccaaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600
 ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
 10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
 cagcgcctgg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
 atgggttatgg tgatcaaagc ccctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
 aacttttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttcct gtgccctgag 900
 gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
 15 gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020
 tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctcagcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
 cggatgggca gcctgcgggc tcccgtaggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcggcc 1140
 gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tcctccctga ggagttcatc 1200
 agcctttccc caccaccaga ggcctcgcac taaccattcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
 20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccttggaatt ctga 1314

<210> 126
 <211> 166
 25 <212> DNA
 <213> Human papillomavirus

<300>
 <302> EBER-1
 30 <310> Jo2078

<400> 126
 ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccaccgc 60
 tcccgggtac aagtcccggg tggtagggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
 35 tttctgcctg ctctcggtcaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

<210> 127
 <211> 172
 40 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> EBER-2
 45 <310> J02078

<400> 127
 ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
 cccgaggtca agtcccggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca ttgcaagtc 120
 50 aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgctattt tt 172

<210> 128
 <211> 651
 55 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS2
 60 <310> AJ238799

<400> 129

```

    atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggtct gatactcttg 60
    acctgtcac cgcactataa gctgttcctc gctaggctca tatggtggtt acaatatttt 120
    atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcgggggggc 180
    cgcgatgccg tcatctcct cactgcgcg atccaccag agctaactct taccatcacc 240
5   aaaatcttgc tcgccatact cgggtccactc atggtgctcc aggtcgggtat aaccaaagtg 300
    ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggtcatt cgtgcattgca tgcgtgtgcg gaaggttgc 360
    gggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
    tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480
    gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcaactg gggggcagac 540
10  accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgccgtct ccgccgcag ggggagggag 600
    atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651

    <210> 129
15  <211> 161
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
20  <302> NS4A
    <310> AJ238799

    <400> 129
25  gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
    gcagcgtggt cattgtgggc aggatcatct tgtccgga aa gccggccatc attcccagaca 120
    gggaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagtg c 161

    <210> 130
30  <211> 783
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
35  <302> NS4B
    <310> AJ238799

    <400> 130
40  gcctcacacc tcccttacat cgaacagggg atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
    gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtggtggaa 120
    tccaagtggc ggaccctcga agccttctgg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
    atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
    gcattcacag cctctatcac cagcccgctc accaccaac ataccctcct gtttaacatc 300
    ctggggggat ggggtggccg ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc tttcgtaggc 360
45  gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaaggtgct tgtggatatt 420
    ttggcagggt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaaggc catgagcggc 480
    gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatccctct ccctggcgcc 540
    ctagtctcgc gggctcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtggggcc aggggagggg 600
    gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
50  acgcactatg tgcctgagag cgacgtgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720
    accatcactc agctcgtgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
    tgc 783

    <210> 131
55  <211> 1341
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
60  <302> NS5A
    <310> AJ238799

```

<400> 131
 5 tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgtgac tgatttcaag 60
 acctgggtcc agtccaagct cctgcccga ttgccgggag tccccctctt ctcattgtcaa 120
 cgtgggtaca agggagtctg gcggggcgac ggcattcatgc aaaccacctg cccattgtgga 180
 gcacagatca cgggacatgt gaaaaacggg tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240
 agtaacacgt ggcattggaac attccccatt aacgcgtaca ccacggggcc ctgcacgccc 300
 tccccggcgc caaattatto tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360
 10 gttacgcggg tgggggattt cactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaagtgc 420
 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atggggtgag gttgcacagg 480
 tacgtccag cgtgcaaacc cctcctacgg gaggaggtea cattcctggt cgggctcaat 540
 caatacctgg ttgggtcaca gctcccatgc gagcccgaac cggacgtagc agtgctcact 600
 tccatgtctca ccgacccttc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660
 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccttgaag 720
 15 gcaacatgca ctaccgtca tgactcccc gacgtgacc tcactgaggc caacctcctg 780
 tggcggcagg agatggcgcg gaacatcacc cgcgtggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaagtatc cgttccggcg 900
 gagatcctgc ggaggtccag gaaattccct cgagcgatgc ccatatgggc acgcccgat 960
 20 tacaaccctc cactgttaga gtcttgaag gacccggact acgtccctcc agtggtacac 1020
 gggtgtccat tgccgcctgc caaggccctt ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggcacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200
 tccgacgacg gcgacgcggg atccgacggt gagtctgtact cctccatgcc ccccttgag 1260
 25 ggggagccgg gggatcccgat tctcagcgac ggtctctggt ctaccgtaag cgaggaggct 1320
 agtgaaggac tcgtctgctg c 1341

<210> 132
 <211> 1772
 30 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS5B
 35 <310> AJ238799

<400> 132
 40 tcgatgtcct acacatggac aggcgccttg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60
 ctgcccatac atgactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggg ctatgtctaca 120
 acatctcgca gcgcaagcct gcggcagaag aagggtcacct ttgacagact gcaggctcctg 180
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240
 aaacttctat ccgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc cagatctaaa 300
 tttggctatg gggcaaaagg cgtccggaac ctatccagca aggccgttaa ccacatccgc 360
 45 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacaccaa ttgacaccac catcatggca 420
 aaaaatgagg ttttctgcgt ccaaccagag aagggggggc gcaagccagc tcgccttatc 480
 gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgtggtctcc 540
 accctccctc aggcctgtat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600
 gtcgagttcc tggatgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcatatgac 660
 acccgctggt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720
 50 caatgttgtg acttggcccc cgaagccaga caggccataa ggtcgtcac agagcggctt 780
 tacatcgggg gccccctgac taattctaaa gggcagaact gcggctatcg ccggtgcgcg 840
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggg aataccctca catgttactt gaaggccgct 900
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgcgg agacgacctt 960
 55 gtcgttatct gtgaaagcgc ggggacccaa cagggacgagg cgagcctacg ggcccttcacg 1020
 gaggtatga ctagatactc tgccccctt ggggacccgc ccaaaccaga ataccgattg 1080
 gagtgtgata catcatgtc ctccaatgtg tcagtgcgcg acgatgcacg tggcaaaagg 1140
 gtgtactatc tcaccctgta cccaccacc ccccttgcgc gggctgcgtg ggagacagct 1200
 agacacactc cagtcaattc ctggctaggc aacatcatca tgtatgcgcc caccttgttg 1260
 60 gcaaggatga tctgtatgac tcattcttct tccatccttc tagctcagga acaacttgaa 1320
 aaagccctag attgtcagat ctacggggcc tgttactcca ttgagccact tgacctacct 1380
 cagatcaatt aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccaggt 1440
 gagatcaata ggggtgcttc atgcctcagg aaacttgggg taccgcccct gcgagctctg 1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaaactcac tccaatcccc 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttctgttctg gttacagcgg gggagacata 1680
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccg cgtttcatgt ggtgcctact cctactttct 1740
 5 gtagggttag gcattctatct actccccaac cg 1772

<210> 133
 <211> 1892
 10 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS3
 15 <310> AJ238799

<400> 133
 cgcctattac ggctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcac atcactagcc 60
 tcacaggccg ggacaggaac caggtcgagg gggagggtcca agtgggtctc accgcaacac 120
 20 aatcttttct ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttggac tgtctatcat ggtgccgggt 180
 caaagaccct tgcggcccca aaggggccca tcacccaat gtacaccaat gtggaccagg 240
 acctcgtcgg ctggcaagcg cccccgggg cgcgttctct gacaccatgc acctgcggca 300
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccggtgcgc cggcggggcg 360
 acagcagggg gagcctactc tccccaggc ccgtctctta cttgaagggc tcttcggggc 420
 25 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tcgggctgcc gtgtgcaccc 480
 gaggggttgc gaaggcgggt gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcggg 540
 ccccggtctt cacggacaac tcgtccctc cggccgtacc gcagacattc caggtggccc 600
 atctacacgc cctacttggt agcggcaaga gactaagggt gccggtcgcg tatgcagccc 660
 aagggtataa ggtgcttctc ctgaaccctg ccgtcgccgc caccctaggt ttcggggcgt 720
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtctct tgcgcagcgt ggttgctctg 840
 ggggcgccta tgacatcata atatgtgatg agtgccactc aactgactcg accactatcc 900
 tgggcatcgg cacagtctcg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960
 ccaccgctac gcctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020
 35 tgtccagcac tggagaaatc ccttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccca gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcggtgtca cgctcgcagc 1380
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440
 ggccctcggg catgttcgat tccctcggtc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500
 ggtacgagct cacgcccgcg gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560
 ggttgcccggt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggcctaccc 1620
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacgggtg tgcgccaggg cttaggctcc acctccatcg tgggaccaa 1740
 tgtggaagtg tctcatacgg cttaaagccta cgtgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacacc cataaccaa tacatcatgg 1860
 50 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134
 <211> 822
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> stmm cell factor
 <310> M59964

60 <400> 134
 atgaagaaga cacaaacttg gattctcact tgcatttatc ttcagctgct cctattta 60

cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
 actaaattgg tggcaaatct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
 atggatgttt tgccaagtca ttgttggata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
 ttgactgata ttctggacaa gttttcaaat atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
 5 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtaaaaga aaactcatct 360
 aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccagggc tctttactcc tgaagaattc 420
 tttagaattt ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
 agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
 aaaccattta tgttaccccc tgttgcagcc agctccctta ggaatgacag cagtgcagc 600
 10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
 ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttggag ccttatactg gaagaagaga 720
 cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
 agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15 <210> 135
 <211> 483
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFalpha
 <310> AF123238

25 <400> 135
 atggtccctt eggtcggaca gctcgccctg ttcgctctgg gtatttgttt ggctgcgtgc 60
 caggcccttg agaacagcac gtccccgtcg agtgagacc cgcccggtgg tgcagcagtg 120
 gtgtccattt ttaatgactg cccagattcc cacactcagt tctgcttcca tggaaacctc 180
 aggttttttg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttggtgca 240
 30 cgctgtgagc atgcccagct cctggccgtg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
 accgccttgg tgggtgtctc catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360
 atacactgct gccaggtccg aaaacactgt gagtgggtgcc gggccctcat ctgccggcac 420
 gagaagccca gcgcctcctt gaagggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtggtc 480
 tga 483

35 <210> 136
 <211> 1071
 <212> DNA
 40 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> GD3 synthase
 <310> NM003034

45 <400> 136
 atgagccctt gggggcgggc cgggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
 tggaaagtcc cgcggaccgc gctgcccatt ggagccagtg cctctctgtt cgtggctctc 120
 tggtggctct acatcttccc cgtctaccgg ctgcccacag agaaagagat cgtgcagggg 180
 50 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagaccg cggccagagc gttcaggaaa 240
 caaatggaag actgctgcga cctgcccatt ctctttgcta tgactaaaat gaattcccct 300
 atggggaaga gcatgtggta tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
 acttactctc tcttcccaca ggcaaccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcgggtg 420
 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
 55 tttgtcatgc gatgcaatct cctccttttg tcaagtgaat aactaagga tgttggatcc 540
 aaaagtcaat tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaaggtttca gaaccttctg 600
 tgggtccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660
 cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccactcttga gggtttatta tacactgtca 720
 gatgttggtg ccaatcaaac agtgctgttt gccaacccca actttctgcg tagcattgga 780
 60 aagttctgga aaagtagagg aatccatgcc aagcgcctgt ccacaggact ttttctggtg 840
 agcgcagctc tgggtctctg tgaagaggtg gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc ctttctgtgc 960

ttccatgccca tgcccagagga atttctccaa ctctggtatc ttcataaaat cgggtgactg 1020
 agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcactccagc ccacttccta g 1071

5 <210> 137
 <211> 744
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> FGF14
 <310> NM004115

<400> 137

15 atggccgcgg ccacgcctag cggcttgatc cgccagaagc ggccagcgcg ggagcagcac 60
 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 aacggcaacc tgggtgatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgcagg 180
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgacca gggtatattg caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgtg ttgccatcca gggagtgaag 360
 acagggttgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
 cctgaatgca agtttaaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcacccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
 25 ttggaagttg ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaa 660
 cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
 gtcaacaaga gtaagacaac atag. 744

30 <210> 138
 <211> 1503
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

35 <300>
 <302> gag (HIV)
 <310> NC001802

<400> 138

40 atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60
 ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcaggag 120
 ctagaaccgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaaata 180
 ctgggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240
 acagtagcaa ccctctattg tgtgcataca aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300
 45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360
 gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattacccta tagtgcagaa catccagggg 420
 caaatggtac atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480
 gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540
 ccacaagatt taaacaccat gctaaacaca gtggggggac atcaagcagc catgcaaatg 600
 50 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gagtgcaccc agtgcacgca 660
 gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720
 agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaaaataat cacctatccc agtaggagaa 780
 atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840
 agcattctgg acataagaca aggaccaaag gaacccttta gagactatgt agaccggttc 900
 55 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaaacc 960
 ttgttgggcc aaaatgcgaa ccagattgt aagactattt taaaagcatt gggaccagcg 1020
 gctacactag aagaaatgat gacagcatgt caggagtag gaggaccggg ccataaggca 1080
 agagttttgg ctgaagcaat gagccaagta acaaatcag ctaccataat gatgcagaga 1140
 ggcaatttta ggaaccaaag aaagattgtt aagtgtttca attgtggcaa agaagggcac 1200
 60 acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aagggtgtgt ggaaatgtgg aaaggaagga 1260
 caccaatgta aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320
 tacaagggaa ggccagggaa ttttcttcag agcagaccag agccaacagc cccaccagaa 1380

```

gagagcttca ggtctggggg agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcactctttg gcaacgaccc ctcgtcacaa 1500
taa 1503

5
<210> 139
<211> 1101
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

10
<300>
<302> TARBP2
<310> NM004178

15
<400> 139
atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60
caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg cccagcaag 240
aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
ctggagccgg ccctggagga cagcagttct tttctctccc tagactcttc actgcctgag 360
gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420
aggagcccc ccatggaact gcagccccct gtctccccctc agcagttctga gtgcaacccc 480
gttgggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
acctaggagt ctgggccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
ttcattgaga ttgggagtgg cacttccaaa aaattggcaa agcggaatgc ggcgccaaa 660
atgctgcttc gagtgacac ggtgcctctg gatgcccggt atggcaatga ggtggagcct 720
gatgatgacc acttctccat tgggtggggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
ccaggttgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
agttgctccc tgggctccct gggtgccctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagtgag 900
ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gagcctgagt 960
ggactctgcc agtgccctggt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcattggctct 1020
gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcg gtgccctgca gtacctcaag 1080
atcatggcag gcagcaagtg a 1101

35
<210> 140
<211> 219
<212> DNA
40 <213> Human immunodeficiency virus

<300>
<302> TAT (HIV)
<310> U44023

45
<400> 140
atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcacc caggaagtca gcctaagact 60
gcttgtagca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccagtttg ttccataaca 120
aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

<210> 141
<211> 22
55 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
60 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
(R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

```

<400> 141
 ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

10 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142
 ucuaaacuuc uuuucgagau gggg 24

20 <210> 143
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

25 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
 ist

30 <400> 143
 uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

40 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
 1-Gens ist

45 <400> 144
 ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

55 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145
 augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146
 <211> 21

<212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 5 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 ist

 <400> 146
 10 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

 <210> 147
 <211> 21
 15 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 20 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

 <400> 147
 25 uaacuucuuu ucgagauggg u 21

 <210> 148
 <211> 22
 <212> RNA
 30 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
 35 GFP-Sequenz ist

 <400> 148
 ccacaugaag cagcacgacu uc 22

 40 <210> 149
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
 45
 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist
 50
 <400> 149
 gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

 55 <210> 150
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

 60 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

	<400> 150	
5	ccacaugaag cagcacgacu u	21
	<210> 151	
	<211> 21	
	<212> RNA	
10	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
	antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die	
15	komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 151	
	gucgugcugc uucauguggu c	21
20	<210> 152	
	<211> 24	
	<212> RNA	
25	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
	antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die	
30	komplementär zur MDR-1-Sequenz ist	
	<400> 152	
	uacagcaagc cuggaaccua uagc	24
35	<210> 153	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
40	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang	
	(K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der	
	Neomycin-Sequenz ist	
45	<400> 153	
	acaggaugag gaucguuucg ca	22
	<210> 154	
50	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
55	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
	antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die	
	komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
	<400> 154	
60	ugcgaaacga uccucauccu gu	22

<210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
5
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist
10
<400> 155
gaugaggauc guuucgcaug a 21
15
<210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
20
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist
25
<400> 156
augcgaaacg auccucaucc u 21
30
<210> 157
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
<220>
35
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist
<400> 157
40
acaggagag gaucguuucg caug 24
45
<210> 158
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
<220>
50
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist
<400> 158
55
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24
60
<210> 159
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
gaagucgugc ugcucaugu gguc 24

10 <210> 160
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

15 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
 Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160
cuucuccgcc ucacaccgu gcaa 24

25 <210> 161
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

30 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
 komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161
gcagcggugu gaggcggaga ag 22

40 <210> 162
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

45 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162
aagucgugc gcucaugug g 21

55 <210> 163
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

60 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

60 <400> 163
aagucgugc gcucaugug guc 23

5 <210> 164
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

15 <400> 164
ccacaugaag cagcacgacu 20

20 <210> 165
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

30 <400> 165
agucgugcug cuucaugugg uc 22

35 <210> 166
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

45 <400> 166
agucgugcug cuucaugugg 20

50 <210> 167
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

60 <400> 167
ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24

60 <210> 168
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170
aaguuaaaau ucccguccgu au 22

40 <210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171
ugauagcgac gggauuuua ac 22

55 <210> 172
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

<400> 172
agugugaucc aagcugucc aa 22

5 <210> 173
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173
uugggacagc uuggaucaca cuuu 24

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.